



**Ana Catarina
da Silva Andrade**

**A síndrome autista: investigação clínica e práticas
de tradução**



**Ana Catarina
da Silva Andrade**

**A síndrome autista: investigação clínica e práticas
de tradução**

Projecto apresentado à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Tradução Especializada, realizada sob a orientação científica do Professor Auxiliar Paulo Pereira do Departamento de Línguas e Culturas da Universidade de Aveiro.

À minha família, a minha maior inspiração.

Um leigo pensaria que, para criar, é preciso aguardar a inspiração. É um erro. Não que eu queira negar a importância da inspiração. Pelo contrário, considero-a uma força motriz, que encontramos em toda a actividade humana e que, portanto, não é apenas um monopólio dos artistas. Essa força, porém, só desabrocha quando algum esforço a põe em movimento, e esse esforço é o trabalho.

Igor Feodorovitch Stravinski

o júri

presidente

Doutora Maria Teresa Murcho Alegre
Professora Auxiliar da Universidade de Aveiro

vogais

Doutora Maria do Amparo Ferreira Faustino
Professora Auxiliar da Universidade de Aveiro (arguente)

Doutor Paulo Alexandre Cardoso Pereira
Professor Auxiliar da Universidade de Aveiro (orientador)

agradecimentos

Um muito obrigado a todos os aqueles que, directa ou indirectamente, contribuíram para o desenvolvimento e concretização deste projecto:

- à minha família, por acreditar sempre em mim, apoiando-me em todos os meus momentos; quero exprimir-lhes a minha eterna gratidão por serem quem são;
- ao professor e orientador Paulo Pereira, pelo incansável apoio e disponibilidade demonstrados ao longo dos últimos meses; o seu conhecimento e orientação foram cruciais para a realização deste projecto e a sua dedicação incondicional;
- às minhas amigas Raquel e Cristiana e ao meu namorado, Sérgio, é devido um agradecimento especial, por me terem acompanhado pacientemente durante todo o projecto; sem eles, tudo teria sido mais difícil;
- e, por fim, obviamente, a todos os meus amigos, por terem estado sempre presentes.

palavras-chave

genética, autismo, géneros textuais, tradução especializada, glossário.

resumo

O presente projecto de tradução partiu da selecção e tradução para português de dois textos em língua inglesa, ambos versando aspectos relativos à investigação e intervenção clínica no domínio da síndrome autista. Embora partilhem a abordagem de uma problemática médica comum, os textos - uma brochura destinada a doentes autistas e suas famílias e um artigo científico original - inscrevem-se em géneros diferentes e apresentam, por isso, uma distinta configuração macroestrutural e linguística. Com efeito, numa perspectiva de adequação pragmática ao público visado, mobilizam estratégias expositivas-argumentativas específicas que o tradutor deverá restituir na língua-alvo, assim assegurando a equivalência funcional do texto de chegada. O comentário tradutológico incluído visa o esclarecimento teórico-metodológico das etapas de pré-tradução, tradução e pós-tradução. Apresentam-se algumas dificuldades encontradas, bem como as soluções propostas, através de exemplos concretos. Por último, procede-se à elaboração de um glossário especializado que reúne a terminologia presente nos textos relativa ao domínio médico-científico considerado.

keywords

genetics, autism, text types, specialized translation, glossary.

abstract

This project involved the translation into Portuguese of two selected texts in English, both of which address specific aspects pertaining to research and clinical intervention intended for patients with autism. Though focusing on a similar medical topic, the two texts selected - an information leaflet designed for patients with autism and their families and an original research article - belong to different genres and therefore are illustrative of distinct structural and linguistic requirements. In view of their pragmatic suitability to the target audiences, both texts activate specific exposition and argumentation strategies that the translator will be expected to render in the target language, thereby ensuring the functional equivalence of the translated text.

The translation commentary included aims to give evidence of the theoretical and methodological issues raised during the stages of pre-translation, translation proper and post-translation. Some specific difficulties emerging from the translation task, together with the proposed solutions, have been discussed. Lastly, we have included a specialized glossary listing relevant terms related to the medical and scientific domain under consideration.

Índice

LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS.....	3
1. INTRODUÇÃO	5
2. O AUTISMO: BREVE CONTEXTUALIZAÇÃO.....	9
2.1. A GENÉTICA DO AUTISMO	10
2.2. AUTISMO E INTERACÇÃO FARMACOLÓGICA.....	11
3. TEXTOS- FONTE: ESTRUTURA E PÚBLICO-ALVO	13
3.1. O <i>PATIENT INFORMATION LEAFLET: AUTISM AND GENES</i>	13
3.2. O ARTIGO CIENTÍFICO: «SEROTONIN, PREGNANCY AND INCREASED AUTISM PREVALENCE: IS THERE A LINK?».....	14
4. REFLEXÃO TRADUTOLÓGICA	17
4.1. A DUPLA ARTE DE TRADUZIR	17
4.2. O PROTÓTIPO TEXTUAL INFORMATIVO-EXPOSITIVO	20
4.3. O PROTÓTIPO TEXTUAL ARGUMENTATIVO	21
4.4. O PÚBLICO-ALVO	25
4.5. IMPORTÂNCIA DO <i>SOFTWARE</i> DE APOIO À TRADUÇÃO	26
4.6. ETAPAS DO PROJECTO DE TRADUÇÃO.....	27
4.7. RECURSOS DE TRADUÇÃO: GLOSSÁRIOS E MOTORES DE BUSCA.....	31
5. APRESENTAÇÃO DOS CAMPOS DO GLOSSÁRIO	41
6. CONCLUSÃO	43
7. BIBLIOGRAFIA E WEBGRAFIA.....	45
7.1.TEXTOS DE PARTIDA	45
7.2. SOBRE A TEORIA DA TRADUÇÃO	45
7.3 PARA ELABORAÇÃO DO GLOSSÁRIO.....	46
8. ANEXOS.....	61
8.1. ANEXO I - TEXTO DE PARTIDA – <i>AUTISM AND GENES</i>	61
ANEXO II - TEXTO DE CHEGADA – <i>O AUTISMO E OS GENES</i>	73
8.2. ANEXO III – TEXTO DE PARTIDA – «SEROTONIN, PREGNANCY AND INCREASED AUTISM PREVALENCE: IS THERE A LINK?»	87
8.3. ANEXO IV – TEXTO DE CHEGADA – «SEROTONINA, GRAVIDEZ E PREVALÊNCIA ELEVADA DO AUTISMO: EXISTE ALGUMA RELAÇÃO?»	93
8.4. GLOSSÁRIO	101

Lista de siglas e acrónimos

ADN- Ácido Desoxirribonucleico

ASD- Autism Spectrum Disorders

BBB- Blood-Brain Barrier

BHE- Barreira Hematoencefálica

CGRP- Calcitonin Gene Related Peptide

DEA- Distúrbios do Espectro Autista

DHS- Developmental Hyperserotonemia

DNA- Deoxyribonucleic Acid

GABA- Gamma-Aminobutyric Acid

ISRS - Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina

NPH- Núcleo Paraventricular do Hipotálamo

OCD- Obsessive-Compulsive Disorder

OT- Ocitocina

PVN- Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus

SPECT- Single-Photon Emission Computed Tomography

SSRI- Selective Serotonin Reuptake Inhibitor

TOC- Transtorno Obsessivo-Compulsivo

PDD- Pervasive developmental disorders

TGD – Transtorno Global do Desenvolvimento

PIL – Patient Information Leaflet

1. Introdução

O presente projecto representa a etapa culminante do curso de mestrado em Tradução Especializada, no termo do qual se pressupõem adquiridos tanto o saber como o saber-fazer indispensáveis ao tradutor especializado. Neste caso particular, a área de especialização do mestrado actualmente em funcionamento – Saúde e Ciências da Vida – foi determinante para a eleição do tema do projecto a desenvolver, bem como para a delineação das suas etapas de concretização. Para além de uma predilecção pessoal pelo domínio do comportamento social e das suas patologias, designadamente do autismo, a natureza ainda, em larga medida, inexplorada, se não mesmo enigmática, das perturbações a ele associadas, foram razões que julguei válidas para optar pela abordagem desta matéria. Pretendeu-se, por outro lado, e em virtude dos progressos assinaláveis que, no domínio da investigação e da prática clínica, se têm verificado, coligir informação terminológica relevante, tanto para pacientes e seus familiares, como para tradutores com interesse profissional na área.

O autismo é uma síndrome comportamental que implica transtornos de intensidade variável, ao nível do desenvolvimento cognitivo, verbal e de relacionamento social. Apesar da intensa investigação desenvolvida e em curso, com vista ao esclarecimento da etiologia do autismo, e embora pareça, no actual estado de conhecimento, não posta em causa a acção conjunta de factores fisiológicos e psicológicos na eclosão do distúrbio, não foi ainda descoberto um marcador biológico específico que permita o seu diagnóstico precoce e prevenção. Presentemente, considera-se que a síndrome autista é resultado de um complexo multifactorial, onde intervêm factores de diversa ordem, o que explica a proliferação de teses que visam esclarecer a sua etiologia. De entre as hipóteses explicativas das perturbações do espectro do autismo, destacam-se as teorias psicogenéticas, biológicas, psicológicas, afectivas e cognitivas (Santos e Sousa, s.d.: 2). Saliente-se que, mais recentemente, vários investigadores têm acentuado o papel central desempenhado pela predisposição genética na manifestação de traços autistas. Como referem Santos e Sousa,

Actualmente, o que mais tem merecido a atenção dos investigadores relaciona-se com as temáticas no âmbito da área da genética e no papel dos factores genéticos que afectam o desenvolvimento das perturbações do autismo. Já em 1964, Rimland referiu que o autismo ocorre mais frequentemente nos pares de gémeos monozigóticos e,

mais raramente, nos pares de gémeos dizigóticos (Santos e Sousa, s.d.: 6).

Por outro lado, o estudo da disfunção do circuito da serotonina na síndrome autista tem tornado promissora a investigação da utilidade clínica ou dos efeitos potencialmente adversos dos fármacos com efeito serotoninérgico.

Deste modo, foi nosso propósito que a escolha dos textos-fonte usados como *corpus* do presente projecto reflectisse algumas das tendências mais recentes da investigação em autismo, permitindo ainda, em simultâneo, a ilustração da variedade tipológica dos formatos de comunicação escrita em contexto médico-científico. Como tem sido repetidamente sublinhado por inúmeros estudiosos da área da tradução, só a adequação pragmático-funcional do texto traduzido a um uso comunicativo e a um público específicos permite o seu funcionamento pleno na língua de chegada. Traduzir não se reduz, portanto, a um mero exercício mecânico de correspondência interlinguística, mas implica uma complexa reconstituição do contexto de chegada e do horizonte de expectativas do receptor. Como argumenta Amparo Albir, discutindo o conceito de equivalência tradutora,

A nuestro juicio, podemos utilizar el término equivalencia para referirnos a la relación establecida entre la traducción y el texto original siempre y cuando no lo identifiquemos con identidad ni con planteamientos meramente lingüísticos, e incorporemos una concepción dinámica y flexible que considere la situación de comunicación y el contexto sociohistórico en que se produce el acto tradutor. (...)

Pensamos que hay que partir de una caracterización flexible y dinámica de la equivalencia traductora considerándola como un concepto relacional entre la traducción y el texto original que define la existencia de un vínculo entre ambos; esta relación se establece siempre en función de la situación comunicativa (receptor, finalidad de la traducción) y del contexto sociohistórico en que se desarrolla el acto traductor, y, por consiguiente, tiene un carácter relativo, dinámico y funcional. (Albir, 2007: 209)

Nesse sentido, os documentos autênticos que seleccionámos representaram um constante desafio, tanto pela sua especificidade nocional e terminológica, como pela

sua distinta orientação funcional e públicos-alvo visados. Esperamos tê-lo superado, mesmo que parcialmente.

2. O autismo: breve contextualização

É hoje geralmente aceite que as perturbações incluídas no espectro do autismo, Perturbações Globais do Desenvolvimento nos sistemas de classificação correntes internacionais, são perturbações neuropsiquiátricas que apresentam uma grande variedade de expressões clínicas e resultam de disfunções do desenvolvimento do sistema nervoso central multifactoriais. (Descrição do Autismo, Autism-Europe, 2000).

A palavra «autismo» – derivada do grego autós – significa «por si mesma» surgiu há aproximadamente cem anos, descrevendo uma condição patológica em que o indivíduo se centra em si mesmo, excluindo-se da interacção social. O psiquiatra suíço Eugen Bleuler foi o primeiro especialista a utilizar o termo, para designar um grupo de pacientes que apresentava sintomas de esquizofrenia. Na década de 40, alguns especialistas americanos começaram a empregar o termo «autismo» para descrever crianças com problemas emocionais e sociais. Paralelamente, um cientista alemão, Hans Asperger, identificou uma perturbação análoga à que veio a ser designada como Síndrome de Asperger.

No decurso das décadas, os especialistas desenvolveram uma categorização sistemática do autismo e das perturbações a ele associadas. Todas estas condições foram reunidas sob a designação genérica de Transtorno Global do Desenvolvimento (*Pervasive Developmental Disorders* ou PDD, em inglês). Deste modo, as desordens do espectro autista incluem:

- a) o autismo;
- b) o transtorno desintegrativo da infância;
- c) o transtorno de Asperger;
- d) o transtorno de Rett;
- e) o transtorno invasivo ou global.

Não sendo, naturalmente, objectivo deste trabalho resenhar os progressos médicos na área da investigação em autismo ou dar conta da diversidade de abordagens terapêuticas propostas para a distúrbio, interessa-nos, contudo, precisar o âmbito científico dos textos-fonte seleccionados, por forma a caracterizar a sua tipologia e objectivos pragmático-funcionais. Assim, os documentos que constituem o objecto do presente projecto de tradução centram-se, respectivamente, nos domínios

da genética do autismo e nos estudos da interação farmacológica, designadamente da medicação antidepressiva, e seu efeito no aumento da incidência do autismo.

2.1. A genética no autismo

O primeiro documento seleccionado como texto-fonte intitula-se *Autism and Genes* e centra-se na correlação entre a predisposição genética e o aumento da prevalência do autismo. Esta hipótese encontra-se sintetizada na seguinte asserção: «Much evidence supports the i that genetic factors – that is, genes, their function, and their interactions – are one of the main underlying causes of ASDs»¹. Na verdade, a investigação em curso nesta área tem confirmado a presença de alguns genes comuns em pessoas com autismo. No entanto, não ainda foi possível identificar quais deles, em particular, são responsáveis pela manifestação da distúrbio.

De forma a validar esta hipótese, vários estudos, envolvendo grupos específicos – como é o caso dos gémeos, tanto monozigóticos como idênticos –, permitiram confirmar uma prevalência maior do autismo no caso dos gémeos idênticos, um grupo em que, em aproximadamente 60% dos casos, ambos os indivíduos apresentavam sintomas da distúrbio. No caso dos gémeos monozigóticos, as percentagens revelaram-se muito menores, sendo que raramente os dois irmãos sofriam da mesma perturbação. Tomando em consideração estes dados experimentais, os investigadores deduziram a existência de uma causa genética capaz de explicar que a incidência da distúrbio fosse variável em ambos os casos: «If genes were not involved in autism, the rate of autism would be the same for both types of twins» (p. 3).

Por outro lado, os avanços no domínio da investigação clínica permitiram substanciar a conclusão de que o autismo apresenta uma importante componente hereditária, uma vez que a influência genética parece ser determinante no aparecimento de traços autistas. Com efeito, a investigação comprovou uma maior incidência do autismo em famílias em que um dos membros apresenta já o distúrbio ou revela sintomas da distúrbio, designadamente atraso na fala, dificuldades ao nível do relacionamento interpessoal ou problemas de aprendizagem. Como se salienta no artigo, «Because members of the same family are more likely to share genes, something about these genes' sequences apDEArS to be related to autism» (p.3).

Embora a sua prevalência seja elevada em todo o mundo, a perturbação autista continua, em larga medida, a representar um desafio para a comunidade médico-científica, pelas perplexidades que, ainda hoje, suscita. Na realidade, apesar

¹ *Autism and Genes*, National Institute of Child Health and Human Development, s.ed, s.d., p. 2. Todas as referências subsequentes a este artigo serão integradas no corpo do texto, através da indicação da página respectiva.

das várias abordagens terapêuticas desenvolvidas até à presente data, a sua etiologia permanece envolta em mistério. A genética tem, a este propósito, constituído uma área promissora, o que explica que muitos investigadores tenham escolhido nela centrar a sua atenção, na expectativa de poder vir a determinar possíveis causas da distúrbio e, desejavelmente, dar o primeiro passo em direcção ao seu controlo. Os métodos adoptados para detectar os genes responsáveis são múltiplos e tentam, invariavelmente, pesquisar os genes que os cientistas denominaram de candidatos, isto é, aqueles que são potencialmente os principais agentes do surgimento da perturbação. De modo a comprovar a propensão hereditária da síndrome, procura-se realizar o estudo genético da família, através de uma pesquisa aprofundada do genoma de várias famílias que apresentam a distúrbio, de forma a poder verificar as coincidências que ocorrem em cada uma delas.

Neste contexto, os estudos citogenéticos constituem um método de investigação cada vez mais frequente na área do autismo, dado permitirem a comparação da estrutura cromossómica em indivíduos saudáveis e indivíduos com autismo. O que se pretende com estes estudos é, em síntese, determinar, através de uma análise comparativa, o que diferencia, do ponto de vista genético, o indivíduo normal do que padece de uma perturbação do espectro autista.

2.2. Autismo e interacção farmacológica

Como se salientou, conquanto o autismo represente uma desordem neurológica e do comportamento que afecta cada vez mais crianças em todo o mundo, as suas verdadeiras causas permanecem ainda obscuras. Com o objectivo de determinar a etiologia da distúrbio, vários estudos têm sugerido que o consumo de certos fármacos pode potenciar o aparecimento do autismo.

Inscrevendo-se neste terreno de investigação médica, o segundo texto seleccionado para o presente projecto de tradução centra-se no estudo da correlação entre o aumento do nível de serotonina e as suas consequências no desenvolvimento cerebral. Trata-se de um estudo clínico e epidemiológico que alia uma proposta de abordagem terapêutica a uma preocupação profiláctica.

O artigo científico seleccionado intitula-se «Serotonin, pregnancy and increased autism prevalence: Is there a link?»² e foi extraído do sítio da Elsevier, uma plataforma

² N. Hadjikhani (May 2010). «Serotonin, pregnancy and increased autism prevalence: Is there a link?». *Medical Hypotheses*, vol. 74, nº 5, 880-883. O artigo encontra-se disponível, em versão electrónica, no sítio da Elsevier, desde 16 de Dezembro de 2010. Todas as referências subsequentes a este artigo serão integradas no corpo do texto, através da indicação da página respectiva.

que publica conteúdos científicos de indiscutível idoneidade, disponibilizando informação destinada a cientistas, estudantes e profissionais de saúde em todo o mundo. A temática desenvolvida neste artigo apoia-se no modelo de autismo gizado por Patricia Whitaker-Azmitia, que postula a existência de uma conexão entre o aumento da serotonina no sangue e a manifestação autismo na infância, sendo que a probabilidade de o cérebro poder ser afectado é muito forte até aos dois anos de idade.

Mas, qual a real incidência dos factores exógenos neste aumento de serotonina? Na realidade, os estudos sugerem que os medicamentos prescritos para a depressão podem ser activadores da síndrome da serotonina. Uma vez que os antidepressivos não são contra-indicados na gravidez, muitas mães não descontinuem a sua ingestão durante o período de gestação. Os vários estudos conduzidos, contudo, sugerem que os fetos expostos a esta medicação apresentam sintomas muito comuns de autismo.

Embora não se encontre ainda cientificamente estabelecida a correlação entre a ingestão destes medicamentos e o aumento da prevalência do autismo, parece inequívoco que, em termos geográficos, as áreas de maior consumo de medicação antidepressiva são também aquelas em que se verifica uma mais elevada taxa de autismo. Como se acentua no artigo seleccionado, a propósito da situação no estado Americano do Utah, «While no causality can be drawn from these epidemiological observations, and while we are lacking specific data on the prevalence of SSRI intake by pregnant women in Utah, the coincidence of highest SSRI intake and top ten autism rates in the same state, given what we have learned from the rodent model, certainly warrants further investigation» (p. 2).

Por outro lado, ainda no que respeita à acção farmacológica, tem sido relatado um decréscimo da actividade da serotonina no cérebro dos pacientes com autismo. Deste modo, os medicamentos que aumentam a actividade da serotonina no cérebro podem auxiliar terapeuticamente os doentes que padecem desta perturbação. Outra substância química produzida pelo nosso cérebro é a ocitocina, uma hormona responsável pela interacção e reconhecimento social e pela sensação de medo. Nos cérebros dos indivíduos com autismo, verifica-se uma disfunção na sua produção que poderá ser compensada pela sua administração intranasal: «Intranasal administration of OT specifically improves recognition memory for faces, but not for non-social stimuli in healthy humans» (p.2).

Deste modo, no artigo científico em análise, procura-se esclarecer as vantagens terapêuticas ou as interacções potencialmente negativas decorrentes da administração de determinados fármacos, tendo em vista a prevenção e tratamento do autismo.

3. Textos- fonte: estrutura e público-alvo

Como foi já oportunamente salientado, procedeu-se, no presente projecto, à selecção de dois textos de carácter médico-científico que, não obstante, apresentam especificidades em termos de estrutura e do público-alvo preferencial a que se destinam, ilustrando tanto a diversidade dos protótipos textuais correntes no domínio da comunicação em saúde, como a sua distinta finalidade pragmático-funcional. Em função do seu potencial demonstrativo, foram, assim, seleccionados um *PIL (Patient Information Leaflet)* e um artigo científico.

3.1. O *Patient Information Leaflet: Autism and Genes*

O primeiro texto-fonte seleccionado integra-se no género médico-científico do folheto médico informativo, frequentemente designado em inglês como *Patient Information Leaflet*.

Trata-se de um género textual de objectivos informativos-divulgativos, ao qual subjaz a intenção de atenuar a barreira de comunicação que, regra geral, se interpõe entre o médico e o paciente. São frequentes as dificuldades de comunicação entre o técnico de saúde e o utente, imputáveis tanto à complexidade da informação clínica a transmitir, como à deficiente literacia médica do doente.

Assim, o folheto informativo procura assegurar a transitividade da informação facultada junto de um público alargado, recorrendo a um discurso claro e informal, com preocupações de transparência conceptual e terminológica. Como refere Barry D. Weiss, «Clinicians can most readily improve what patients know about their health care by confirming that patients understand what they need to know and by adopting a more patient-friendly communication style that encourages questions» (Weiss, 2007:10).

A estrutura discursiva e a organização formal deste documento permitem identificar o recurso a estratégias que visam garantir a sua legibilidade junto de um público de perfil generalista. Concorrendo para a ergonomia gráfica do texto, o tipo de letra empregue é de maior dimensão, verificando-se a segmentação da informação com recurso a títulos e entretítulos, auxiliando o leitor no processo de pesquisa e decodificação das secções relevantes. A inexistência de tabelas e gráficos corrobora o carácter generalista e não especializado do texto, uma vez que a disposição gráfica da informação é frequente no âmbito da comunicação técnica.

Por outro lado, recorre-se à estrutura dialógica (sequência de pergunta/resposta, através da qual se simula a interlocução médico/paciente, à

semelhança do que acontece nas bulas de medicamentos), baseada em perguntas simples (e.g.: «O que são os genes?») e respostas sintéticas, que contextualizam a temática do autismo e disponibilizam as linhas gerais do estado da arte no domínio da investigação em genética. A densidade terminológica é atenuada, através de procedimentos de explicitação metalinguística e de desterminologização. Assim, os termos que revestem alguma complexidade são, regra geral, seguidos de explicitação ou de equivalentes sinonímicos.

Em termos estruturais, em síntese, o texto é simples, apelativo e bastante esclarecedor, porquanto faz uso de um registo caracterizado por uma familiaridade denotativa acessível ao paciente. Assim, da informação facultada pelo documento em apreço é indissociável um objectivo de pedagogia clínica, uma vez que se aspira ao incremento da literacia médico-científica de um público não iniciado na matéria em debate. O público-alvo deste folheto informativo compreende, pois, tanto os pacientes com autismo, como os seus familiares que tenham que lidar com a distúrbio, ou mesmo o cidadão indiferenciado que deseje informar-se sobre questões de índole geral relativas à perturbação autista.

3.2. O artigo científico: «Serotonin, pregnancy and increased autism prevalence: Is there a link?»

O segundo texto analisado no âmbito deste projecto evidencia já propriedades estruturais e objectivos comunicativos substancialmente distintos. Com efeito, trata-se agora de um texto especializado, integrado no género do artigo científico, dirigido prioritariamente à comunidade de investigadores e técnicos especializados no domínio considerado. Como sintetiza Amparo Albir,

Los lenguajes de especialidad son «subconjuntos del lenguaje general caracterizados pragmáticamente por tres variables: la temática, los usuarios y las situaciones de comunicación» (Cabré, 1992/1993: 139). Texto especializado sería [...] cualquier comunicación realizada en el seno de los lenguajes de especialidad. (Albir, 2007: 60)

A função pragmático-comunicativa do artigo científico consiste na disseminação, junto da comunidade científica, dos progressos realizados nos diferentes domínios de investigação, designadamente através de descobertas científicas, dando, em simultâneo, notícia do desenvolvimento de novos materiais, técnicas e métodos de análise nas diversas áreas da ciência. Deste modo, no artigo seleccionado, pretende-se a descrição rigorosa dos estudos destinados a averiguar a

existência de uma correlação entre os níveis de serotonina, a gravidez e o aumento da prevalência da distúrbio autista.

O artigo científico obedece a uma estrutura codificada, que não admite variação formal significativa em diferentes contextos linguísticos. Os protocolos de apresentação dos resultados de investigação terão, neste caso, que ser escrupulosamente observados, sob pena de o artigo não ser aceite para publicação em canais de difusão científica especializada, como periódicos ou actas de conferências (*conference proceedings*). Assim, o título deve ser breve e condensar a argumentação-chave do artigo, enfatizando o cariz inovador da investigação apresentada. No caso do artigo que elegemos, o título reenvia, desde logo, para a problemática da conexão entre serotonina, gravidez e incidência do autismo, formulando-se a hipótese que subjaz a toda a investigação relatada no decurso do artigo.

O resumo – *abstract* – expõe, sob forma condensada, todas as etapas de investigação, desde a formulação de hipóteses, passando pela fase experimental e pela dedução de conclusões válidas, viabilizando, em futuras tarefas de pesquisa bibliográfica, uma verificação rápida da pertinência do artigo em actividades de investigação subsequentes. A introdução sintetiza as premissas de investigação, salientando, por exemplo, a relevância da área de estudo e o estado da arte correspondente, bem como o contributo inovador da investigação posteriormente relatada: «Autism spectrum disorder (ASD) is a behaviorally defined neurodevelopmental disorder affecting as many as 1 in 150 children prevention [1], or even 1:91 according to the latest report of National Survey of Children's Health»; «Not much is known yet on the possible effect of certain drugs, food or environmental conditions on ASD progression» (p.1).

O corpo do artigo compreende a definição do problema, a apresentação de objectivos e hipóteses e, finalmente, a discussão sobre os resultados obtidos, finalizando com uma breve conclusão. As secções finais do documento incluem os agradecimentos, citando-se, regra geral, a instituição que patrocinou o projecto de investigação: «This work was supported by the Swiss National Foundation Grant PP00B-110741 to NH» (p.3). As referências bibliográficas são apresentadas em conformidade com o estilo de citação da publicação científica respectiva e seguem a ordem de ocorrência no texto.

Como é evidente, o público-alvo deste artigo é constituído exclusivamente pelos membros da comunidade médico-científica, com predomínio, no caso vertente, para psicólogos, psiquiatras e investigadores em neurociências.

4. Reflexão tradutológica

4.1. A dupla arte de traduzir

A emergência e consolidação dos estudos da tradução e a importância da formação de tradutores profissionais constituem, sem dúvida, o reflexo visível da explosão das relações interculturais e da crescente relevância da eficaz transmissão do conhecimento científico e tecnológico. Presentemente, exige-se, cada vez mais, aos profissionais de tradução um trabalho rápido, eficiente e de qualidade. Nesse sentido, e de forma a obviar alguns problemas com que os tradutores possam ser confrontados no processo de tradução, foram desenvolvidos inúmeros *softwares* de apoio que alteraram radicalmente as tarefas requisitadas pelo acto de tradução.

No entanto, no passado como hoje, o conhecimento e a prática continuam a ser as ferramentas insubstituíveis do tradutor, pois só elas permitem o desenvolvimento de mecanismos de auto-correcção e auto-regulação, tornando mais expedita e rigorosa a actividade de tradução. O tradutor terá, assim, que desenvolver um trabalho sistemático, de natureza lógico-racional e analítica, apoiado num conhecimento aprofundado das línguas de partida e de chegada. Deverá encontrar-se apto a solucionar, de modo eficaz, os problemas de transferência interlinguística e intercultural, através do exercício racionalmente informado da sua capacidade judicativa/selectiva. Por outro lado, designadamente em contexto profissional, adquire especial relevância a questão da produtividade do tradutor, sem contudo se negligenciar a qualidade do produto final.

O processo de tradução é, assim, regulado por parâmetros de qualidade estabelecidos em função do destinatário, da importância e complexidade do texto a traduzir e da finalidade pragmática da tradução. Nesse sentido, como salienta Douglas Robinson, referindo-se à dupla perspectiva sob a qual pode ser equacionado o acto de tradução, «Translation can be perceived from the outside, from the client's or other user's point of view, or from the inside, from the translator's point of view», acrescentando que «it is useful to begin with a sense of what our clients and users need and why» (Robison, 2003:6).

A coexistência destas duas perspectivas – a do tradutor e a do cliente – implica correlativamente formas distintas de avaliar o acto de transferência interlinguística, consoante se trate do profissional da área de tradução ou do destinatário sem conhecimento do domínio de especialidade. Com efeito, ao profissional exige-se-lhe a dinamização de uma macro-competência que tome em consideração todos os processos a montante e a jusante do acto de tradução,

designadamente a pesquisa, a transferência, a edição e revisão de texto e o controlo de qualidade final. Para o cliente não especializado, estas etapas não têm, como facilmente se compreende, qualquer relevância, ainda que ele se encontre apto a distinguir uma boa de uma má tradução, por confronto com os requisitos pragmático-funcionais estabelecidos no encargo de tradução (*translation brief*).

Deste modo, como acentua Robinson, um dos aspectos cruciais a considerar na avaliação da qualidade do trabalho final diz respeito à sua fiabilidade:

Translation users need to be able to rely on translation. They need to be able to use the translation as a reliable basis for action, in the sense that if they take action on the belief that the translation gives them the kind of information they need about the original, that action will not fail because of the translation. (Robinson, 2003:7)

Assim, a garantia de que a transferência interlinguística preservou a integridade do texto-fonte e não implicou perdas conceptuais, permitindo-lhe desempenhar no contexto de chegada funções análogas às que o texto preenchia no contexto de partida, constitui o fundamento da apreciação da fidedignidade da tradução. Partindo deste pressuposto, Robinson (2003:12) sintetizou os aspectos que considera indispensáveis à fiabilidade do tradutor:

Aspects of translator reliability

Reliability with regard to the text

Attention to detail

The translator is meticulous in her attention to the contextual and collocational nuances of each word and phrase she uses.

Sensitivity to the user's needs

The translator listens closely to the user's special instructions regarding the type of translation desired, understands those instructions quickly and fully, and strives to carry them exactly and flexibly

Research

The translator does not simply «work around» words she doesn't know, by using a vague phrase that avoids the problem or leaving a question mark where the word would go, but does careful research, in reference books and internet databases (...)

Checking

The translator checks her work closely, and if there is any doubt (as when she translates into a foreign language) has a translation checked by an expert before delivery to the client. (The translator also knows when there is any doubt.)

Saliente-se que, embora o autor mencione vários dos intervenientes no acto de tradução, não deixa de colocar ênfase particular no pólo da recepção, isto é, no público-alvo ao qual se destina a tradução. Este facto, bem como a inegável relevância acordada à dimensão pragmático-funcional do processo de tradução pela recente reflexão tradutológica, justifica que nos detenhamos adiante, ainda que de modo breve, nesta questão.

Consabidamente, a tradução é muito mais do que a transposição de uma língua de partida numa língua de chegada. Trata-se, antes, de um processo semântico-pragmático complexo, que não implica apenas os sistemas linguísticos em confronto, mas também, num âmbito mais lato, a cultura e o contexto. Como sublinha Amparo Hurtado Albir, «La traducción es una habilidad, un *saber hacer* que consiste en saber recorrer el proceso traductor, sabiendo resolver los problemas de traducción que plantean en cada caso» (Albir, 2007: 25).

Na realidade, cada acto individual de tradução coloca problemas de natureza distinta e cabe ao tradutor dinamizar as competências – linguísticas, pragmáticas, estratégicas e de investigação, tecnológicas ou outras – indispensáveis à sua resolução bem sucedida. É, por outro lado, evidente que o domínio da especialidade do texto-fonte condiciona decisivamente os métodos e estratégias de tradução. Como referem Ballard et Kaladi,

Il semble caractériser la modulation théorique et pratique qui devrait s'imposer au traducteur. Ainsi les textes littéraires, scientifiques, techniques, philosophiques, juridiques, semblent conditionner le type de traduction. (Ballard et Kaladi, 2003:10)

Por seu turno, Amparo Hurtado Albir observa que

En la modalidad de traducción escrita, los tipos de traducción están relacionados con las áreas convencionales tradicionales: traducción literaria, traducción general y traducción especializada. (Albir, 2007: 58)

Assim, antes de iniciar qualquer tarefa de tradução, o tradutor especializado terá que determinar os objectivos comunicativos e funcionais que se pretende que o texto venha a cumprir. Será, portanto, indispensável identificar e restituir, na língua de chegada, as características semânticas e técnico-compositivas do protótipo textual a que pertence o texto-fonte, numa perspectiva de equivalência funcional. Como observa Amparo Hurtado Albir, traduzir «consiste en reproducir, mediante una equivalencia natural y exacta, el mensaje de la lengua original en la lengua receptora» (Albir, 2007: 38).

No caso concreto dos textos seleccionados no âmbito do presente projecto, ambos evidenciam características do protótipo textual expositivo-argumentativo³, porquanto, embora apresentem objectivos de divulgação científica, têm também subjacente uma intenção argumentativa-persuasiva, uma vez que neles se pretende tornar credível e validar a informação veiculada.

4.2. Protótipo textual informativo-expositivo

No âmbito da comunicação médico-científica, domínio sobre o qual incide o presente projeto de tradução, os textos integráveis no protótipo informativo-expositivo pretendem dar a conhecer a um público alargado o estado da questão relativo a um tema técnico ou científico de interesse social, democratizando o conhecimento especializado e incrementando a cultura técnico-científica da comunidade. A brochura de divulgação médica, por exemplo, visa a reelaboração e recontextualização de conhecimento prévio, garantindo assim a sua acessibilidade ao grande público. Apresenta uma estrutura mais livre, menos codificada/convencional e estabelece um grau de proximidade com o leitor maior do que o artigo original, difundido através de canais de comunicação especializados.

Assim, o primeiro texto seleccionado – *Autism and Genes* – inscreve-se no género informativo-expositivo, uma vez o seu objectivo nuclear é explicar em que consiste o autismo e dar conta das recentes descobertas na área. A análise da organização macrotextual permite detectar o recurso à estrutura tripartida canónica:

³ Como refere Amparo Hurtado Albir, «Neubert (1985) y Neubert y Shreve (1992) prefieren hablar de prototipos textuales en lugar de tipos, para dar i de que la producción textual depende de las condiciones sociales, que son variables, por lo que los textos también son variables para cada acto comunicativo. La noción de prototipo textual es definida por Neubert como "una manera, condicionada histórica y socialmente, de organizar el conocimiento en el discurso escrito y oral" (1985: 127). Según esta definición, los tipos de texto serían prototipos. El prototipo es una abstracción derivada de la experiencia de utilizar textos determinados en unas circunstancias sociales específicas. No es un modelo textual fijo, sino un conjunto organizado de expectativas que puede utilizarse para generar modelos; es como una superestructura que indica el *quién, qué, cuándo, dónde y cómo* de la comunicación textual» (Albir, 2007: 487).

introdução, desenvolvimento e conclusão. Assim, o segmento de abertura apresenta uma introdução que antecede a explanação do tema:

In 1997, the NICHD and the National Institute on fitness and Other Communications Disorders (NIDCD) started the *Network on the Neurobiology and Genetics of Autism: Collaborative Programs of Excellence in Autism (CDEA)*. Researchers in this Network work to understand which genes might be involved in autism and how genes play a role in the condition. Working with other scientists around the world, the CDEA researchers have already learned a great deal about autism and genes. (p.1)

Em estilo conversacional, o autor transita, logo depois, para a exposição do tema central, apresentando uma definição operatória de autismo:

What is autism? Autism is a complex neurobiological disorder of development that lasts throughout a person's life. It is sometimes called a developmental disability because it usually starts before age three, in the developmental period, and because it causes delays or problems in many different skills that arise from infancy to adulthood. (p. 2)

A esta definição do campo nocional, sucede-se o aprofundamento do domínio de especialidade em discussão – a genética do autismo –, tornando-se manifesta uma preocupação constante de rigor de formulação e de abonação científica:

Chromosome 2— Scientists know that areas of chromosome 2 are the neighborhoods for «homeobox» or HOX genes, the group of genes that control growth and development very early in life. (p. 5)

O texto encerra com uma síntese conclusiva, permitindo ao destinatário a hierarquização/retenção da informação transmitida.

4.3. Protótipo textual argumentativo

No âmbito da actividade científica e técnica, são múltiplos temas que geram polémica, tanto em contexto profissional como em virtude do seu alcance social. Pelo recurso ao protótipo textual argumentativo, os autores formulam opiniões e interpretam factos ou opiniões de terceiros, com o objectivo de estimular intelectual e emocionalmente os receptores. No texto argumentativo, é discernível um plano que ordena a apresentação das razões comprovativas de uma tese, de modo a captar a

adesão de um auditório determinado. A argumentação é, pois, uma forma de raciocínio lógico-racional que consiste fundamentalmente no intercâmbio linguístico, com a finalidade de justificar afirmações ou hipóteses e convencer o destinatário da sua validade. Como referem Paradis e Zimmerman (cit. em Ressurreció, 2005: 266),

An argument supports a claim with a convincing set of reasons. You can expect to make arguments in nearly all documents, whether technical reports, refereed journal articles, or memoranda. A writer's aim is rarely just to inform. You need to identify problems, make claims, and defend them convincingly [...]. Readers need to understand the context of the facts. They must be convinced that the facts are accurate and effectively used. Hence, readers need to know exactly what your claim is, what problems you think you are addressing, what you think are the issues of the argument, how you got your evidence, and what you think your evidence means [...].

Esta dimensão argumentativa-persuasiva é reconhecível em qualquer artigo científico e, portanto, revela-se também predominante no texto intitulado «Serotonin, pregnancy and increased autism prevalence: Is there a link?». Com efeito, o artigo seleccionado centra-se na defesa de uma tese de natureza médico-científica e no relato dos processos experimentais que possibilitam a sua validação. O discurso exclusivamente denotativo veicula uma linha de raciocínio clara e objectiva, num aprofundamento graduado do tema abordado, acompanhado da formulação explícita de argumentos. Por exemplo, no segmento abaixo reproduzido, o artigo detém-se, em primeiro lugar, nos factos em que o autor se baseou, elencando depois os argumentos que comprovam a relação causal que se pretende estabelecer. Em síntese, à explicação factual segue-se a apresentação de uma argumentação plausível e bem estruturada:

Increased serotonin during pregnancy

In humans, increased levels of serotonin during pregnancy could have several distinct etiologies, including increased internal release, increased intake and decreased metabolism. As mentioned above, it is known that first-degree relative hyperserotonemia increases the risk of autism [13–15]. Drugs that release 5HT, such as cocaine, have been shown to dramatically increase the prevalence of autism, with 11.4% of children exposed in utero being affected [25]. However, in the light of recent prevalence increases, can we think of another substance that was newly introduced and could be playing a role?

SSRIs and autism – is there a link?

Prozac was introduced in the USA in 1987. SSRIs are the third most prescribed antidepressant [26], with over 22.2 million prescriptions in the US in 2007. SSRIs are not contraindicated during pregnancy, and as high as 2.3% of mothers report using SSRIs from one month before to 3 months after conception [27–29]. (...)

Para além de recorrer a um registo claro e transitivo, o uso reiterado de mecanismos macro e macrotextuais de coesão e coerência revela-se indispensável no protótipo argumentativo. Nesse sentido, o tradutor tem que prestar especial atenção à fraseologia, pois a credibilidade da argumentação depende, em larga medida, da transferência adequada das estratégias de conectividade semântica e de articulação interfrásica presentes no texto original.

V. Montalt i Ressurreció distingue, na comunicação científica e técnica, o recurso frequente a três estratégias argumentativas cruciais, respectivamente de natureza intertextual, experimental e interpretativa:

Estratégias argumentativas

Estratégia	Recurso Textual
Intertextual	citação, referência, alusão a autoridades
Experimental	referência à metodologia e aos resultados da investigação empírica
Interpretativa	estrutura e estilo persuasivos (graus de certeza epistémica, possibilidade e necessidade; depende claramente das opções linguísticas e textuais mobilizadas no processo de argumentação)

(adaptado de Montalt i Ressurreció, 2005: 82)

O recurso concertado a estas três estratégias de argumentação encontra-se patente no artigo científico de que nos ocupamos. A estratégia intertextual torna-se evidente nas constantes referências bibliográficas e na menção a estudos da especialidade, em que o autor se baseou para legitimar as suas hipóteses de investigação e/ou procedimentos experimentais: «Studies done in ASD children have shown decreased plasmatic OT [19,20]» (p. 2). Revela-se, pois, sistemática, aliás em

consonância com as convenções do género do artigo científico, a convocação de autoridades abalizadoras.

No que se refere às estratégias de tipo experimental, elas podem ser identificadas na descrição minuciosa dos procedimentos de validação experimental, como se verifica nos segmentos abaixo transcritos:

In line with the DHS model, decreased levels/activity of serotonin have been described in ASD brains: PET studies have revealed decreased activity of radiolabeled serotonin in the frontal cortex and thalamus [34] and decreased serotonin synthesis [35] in autistic children, and a recent SPECT study has shown lowered serotonin binding potential in several brain areas in Asperger individuals, including the superior temporal cortex [36]. (p. 2)

OT is involved in many aspects of mammalian social behavior, including social recognition and anxiety [43]. OT KO mice have reduced social recognition, and central OT administration into the amygdala restores social cognition [44]. Rodents with abnormal OT have been proposed as potential animal models for autism [45–47].

In the DHS model, a loss of OT-containing cells in the hypothalamus as well as a loss of OT projections towards the amygdala is associated with an abnormal social behavior [6]. (p. 2)

Por último, as estratégias interpretativas são também bastante evidentes ao longo de todo o artigo, uma vez que nele são frequentes as fórmulas de dedução, avaliação e julgamento, tanto em relação ao estado da arte no domínio de especialidade considerado, como no que respeita à previsão subjectiva das vias de investigação futura mais promissoras. Apresentam-se abaixo alguns exemplos elucidativos, onde foram destacados os marcadores discursivos de interpretação:

Reports of autism prevalence **have increased dramatically** during the past decade. (p. 1)

Not much is known yet on the possible effect of certain drugs, food or environmental conditions on ASD progression. (p. 1)

It is important to keep in mind that in the mature brain, blood levels of serotonin are not an indicator of brain serotonin, because (1)

serotonin does not cross the mature blood brain barrier (BBB) and (2) the synthetic enzyme tryptophan hydroxylase is different in the brain and in the periphery [16]. However, the immature BBB allows the passage of 5HT and in infants, the BBB becomes impermeable to serotonin at only 2 years of age. (p.1)

In addition, if further studies are consistent with a dysfunctional oxytocin production in the brain of ASD individuals, **they will open the way** for new therapeutical approaches based on oxytocin administration. (p. 3)

4.4. O público-alvo

Com efeito, é redundante, no âmbito da teoria da tradução, insistir na centralidade do público-alvo em todo o processo de tradução, desde a definição prévia do encargo de tradução à codificação semântica e fraseológica do texto de chegada. Brian Mossop, por exemplo, adverte que o tradutor deve sempre avaliar se os destinatários potenciais do texto de chegada sentirão dificuldades, muitas vezes atribuíveis a limitações de escolaridade, na compreensão de itens lexicais que não se inscrevam no seu horizonte de referência ou domínio de especialidade:

Readers without post-secondary education will generally find it harder to read texts that are laden with words from Latin and Greek (e.g. «cognition» rather than «thought»). (...) People without higher education who are specialists in their field will know its terms regardless of whether they are derived from Latin or Greek. (Mossop 2007:44)

Essa sensibilidade do tradutor é, sem dúvida, crucial, para que o texto de chegada cumpra efectivamente os objectivos comunicacionais visados. Por isso, é de extrema importância que ele conheça as capacidades e limitações do público-alvo, de modo a, sempre que pertinente, poder recorrer a procedimentos de explicitação terminológica ou conceptual que assegurem a circulação de sentido.

Também neste caso, a pesquisa, tanto na fase de pré-tradução como no momento de transferência propriamente dito, revela-se uma estratégia essencial para a resolução de problemas específicos de ordem terminológica ou conceptual. Os dicionários de sinónimos, glossários ou bases de dados terminológicas disponibilizam informação valiosa, permitindo a adaptação discursiva e funcional do texto ao horizonte de expectativas do público-alvo. Saliente-se, por último, a importância

indeclinável de uma adequada edição/revisão do texto de chegada, entendendo-a como pretende T. Cheney como

Writing, rewriting, rereading, reviewing, rethinking, rearranging, repairing, restructuring, re-evaluating, editing, tightening, sharpening, smoothening, pruning, polishing, punching up, amending, emending, altering, eliminating, transposing, expanding, condensing, connecting, cohering, unifying, perfecting. (cit. em Van de Poel, 2003: 39)

4.5. Importância do software de apoio à tradução

Como já salientámos anteriormente, o processo de tradução sofreu uma profunda metamorfose ao longo dos tempos. Uma vez que são exigíveis uma eficácia e rapidez cada vez maiores, foram desenvolvidos alguns programas informáticos que auxiliam o tradutor na sua tarefa. Podemos mencionar *softwares* de inequívoca utilidade, com os quais também trabalhamos ao longo da nossa formação no Mestrado em Tradução Especializada: *TRADOS*, *Translation Workbench*, *Memo Q* e *Multiterm*.

São, na realidade, inúmeras as tarefas que estes programas podem tornar mais expeditas. O *Multiterm* permite armazenar e gerir bases de dados terminológicas. Para o tradutor, este tipo de base de dados é um precioso auxiliar na realização de traduções especializadas, na medida em que elas permitem disponibilizar termos que já foram pesquisados e validados numa área de especialidade determinada. Assim, por exemplo, ao traduzir um texto sobre o autismo, é possível importar uma base de dados já criada com termos da especialidade e, desse modo, poupar tempo na pesquisa. As bases de dados permitem ainda assegurar a consistência terminológica em traduções de uma mesma área científica.

O *TRADOS* consiste num *software* de gestão de memórias de tradução, tornando acessíveis terminologia e/ou segmentos frásicos presentes em projectos anteriores de tradução. Assim, por exemplo, se idêntico segmento de frase ocorrer repetidamente no texto a ser traduzido, ou em outro previamente armazenado, o *software* memoriza-o e, consequentemente, o tradutor só terá que o validar, quando este lhe for apresentado pelo programa como hipótese de tradução. Mais uma vez, o recurso ao *TRADOS* permite uma optimização do trabalho de tradução, tanto no que diz respeito ao tempo nele dispendido, como à sua consistência, pois termos e segmentos idênticos são, invariavelmente, traduzidos da mesma forma. Pode, em síntese, argumentar-se que os *softwares* de apoio à tradução facilitam diversos processos por ela implicados, sobretudo no tocante à rentabilização do tempo, com consequente aumento da

produtividade do tradutor especializado, e à qualidade do produto final, em particular no domínio da consistência terminológica.

4.6. Etapas do projecto de tradução

Nesta breve secção, consagrada à análise tradutológica, pretende-se resenhar as diferentes etapas percorridas na realização deste projecto.

Confrontados com a necessidade de definição do tema, optámos por um artigo que se inscrevesse no domínio científico da Saúde e Ciências da Vida, uma vez que é esta a área de especialização do Mestrado em Tradução Especializada, no âmbito do qual se insere o presente projecto. Seleccionámos a área das perturbações do espectro autista, uma vez que se trata, em larga medida, de um território ainda desconhecido e, sobretudo, em virtude da escassez de informação actualizada disponível em língua portuguesa, contrastando flagrantemente com a abundância de documentação em inglês vocacionada para públicos distintos.

Pretendeu-se, com a escolha de dois textos integráveis em géneros distintos, mas versando sobre um tópico científico comum, examinar as suas estratégias comunicativas específicas e a sua adequação a públicos diferenciados, bem como as questões particulares levantadas pela sua transferência para a língua de chegada. Em sintonia com a definição proposta por Amparo Albir, entendemos os géneros textuais como

[...] agrupaciones textuales que comparten una situación de uso determinada, con emisores y receptores particulares, que pertenecen a un mismo campo y/o modo, generalmente con una misma función (o funciones) y tono textual, y que tienen características textuales convencionales, fundamentalmente en cuanto a su superestructura y ciertas formas lingüísticas fijas. (Albir, 2007: 497)

O primeiro texto-fonte seleccionado – *Autism and Genes* – constitui uma brochura informativa, com óbvios propósitos de divulgação médico-científica, cuja estrutura linguística visa garantir que «the reading difficulty level of their patient materials matches the reading skills of the patients. Clinicians can use a variety of approaches to reach this goal» (Weiss, 2007:35).

Tanto a macroestrutura formal, como as propriedades linguísticas do documento, revelam a sua adequação ao nível de literacia de um público não especializado.

No que diz respeito ao segundo texto de partida – «Serotonin, pregnancy and increased autism prevalence: Is there a link?» – , trata-se de um artigo disponibilizado na base de dados da Elsevier, uma plataforma de informação médica de qualidade, dirigida a vários profissionais de saúde e a todos aqueles que se encontram em processo de formação e/ou especialização:

As the world's leading provider of science and health information, Elsevier serves more than 30 million scientists, students and health and information professionals worldwide. Elsevier develops online information solutions that help professionals achieve better outcomes.

We publish around 2,000 journals and close to 20,000 books and major reference works.

(http://www.elsevier.com/wps/find/intro.cws_home/ata glance).

O artigo foi publicado na revista especializada em ciências biomédicas *Medical Hypotheses* que, como explicitamente se salienta no seu texto de apresentação, pretende constituir um espaço discussão de novas hipóteses de investigação e uma plataforma de comunicação de conquistas científicas e de dados experimentais recentes vocacionada para um público especializado:

Medical Hypotheses is a forum for is in medicine and related biomedical sciences. It will publish interesting and important theoretical papers that foster the diversity and debate upon which the scientific process thrives. (...) *Medical Hypotheses* was therefore launched, and still exists today, to give novel, radical new is and speculations in medicine open-minded consideration, opening the field to radical hypotheses which would be rejected by most conventional journals. Papers in *Medical Hypotheses* take a standard scientific form in terms of style, structure and referencing. The journal therefore constitutes a bridge between cutting-edge theory and the mainstream of medical and scientific communication, which is must eventually enter if they are to be critiqued and tested against observations.

(http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/623059/description#description)

Deste modo, compaginando-se com a orientação científica do periódico, o texto seleccionado segue as convenções do artigo de investigação (*research article*),

propondo, a partir de dados colhidos experimentalmente, uma nova abordagem terapêutica junto de doentes autistas.

Uma vez constituído o *corpus* e coligida informação relevante sobre a natureza tipológica dos textos e o público a que se destinam, procedeu-se à planificação da etapa tradutiva propriamente dita. Como salienta Amparo Hurtado Albir,

El análisis del proceso traductor encierra una gran complejidad. Además de la dificultad intrínseca que comporta el estudio de cualquier proceso cognitivo (la denominada *caja negra* por los conductistas) al no ser directamente observable, se añade la dificultad que genera el análisis de un proceso, como es el traductor, que se desarrolla en diversas fases y en el que intervienen numerosos conocimientos y habilidades. (Albir, 2007:311).

Nesta segunda fase, indubitavelmente crucial, procedeu-se a uma análise intensiva dos textos seleccionados, que implicou a sua leitura atenta e pormenorizada, assim como a dilucidação de questões que, numa primeira abordagem, colocaram dúvidas de tradução. Segundo Albir (Albir: 2007: 577), devemos, no decurso da etapa de tradução, tomar em consideração a dimensão pragmática, semiótica e comunicativa do texto de partida:

Aspectos pragmáticos:

- intenção: finalidade comunicativa do emissor do texto, relacionada com o acto textual;
- função: a finalidade prioritária do texto que configura o tipo textual;
- tipo textual (descritivo, narrativo, instrucional, argumentativo...).

Aspectos semióticos:

- relações intertextuais: referências e alusões a outros textos;
- o género a que pertence e as suas convenções linguísticas e textuais;
- a atitude ideológica subjacente e os seus mecanismos de transmissão;
- referências culturais implícitas ou explícitas presentes.

Aspectos comunicativos:

- tom: coloquial, formal, informal, solene;

- campo: variação em função do contexto social ou profissional
- idiolecto: variação individual que inclui os rasgos expressivos próprios do emissor.

Deste modo, para além da descodificação do texto-fonte na sua literalidade (estrutura de superfície), torna-se fundamental, em qualquer actividade de tradução, compreendê-lo na sua especificidade pragmática e convenções culturalmente determinadas. Na etapa de pré-tradução, torna-se, pois, importante pesquisar informação complementar, mas pertinente, sobre o domínio de especialidade do texto de partida.

Neste sentido, uma fonte essencial no decurso da elaboração do presente trabalho foi, sem dúvida, o motor de busca *Google*, visto possibilitar a pesquisa eficaz e expedita de vários textos paralelos, cujo modelo formal e compositivo se revelou fundamental no processo de transposição interlinguística. Pese embora a flagrante disparidade entre a informação fidedigna disponível em português e em inglês, esta investigação propedêutica revelou-se fundamental, tanto por permitir a actualização dos nossos conhecimentos médico-científicos, relativos à problemática abordada nos textos que integram o *corpus* do presente projecto, como o contacto com as convenções textuais que regulam os géneros respectivos.

As primeiras dificuldades com que nos deparamos numa tarefa de tradução são, regra geral, de natureza lexical e terminológica. Uma vez coligidos e consultados os textos paralelos, procedemos ao levantamento dos termos ou expressões que apresentavam mais elevada densidade terminológica. Nesta fase, o recurso às variadas ferramentas disponíveis *online* revelou-se essencial na resolução de problemas de índole terminológica. Os múltiplos dicionários, bases de dados terminológicas e enciclopédias foram indispensáveis no processo de pesquisa do termo equivalente em português. Mais uma vez, em face de impasses terminológicos, os textos paralelos permitiram a confirmação da ocorrência dos termos, permitindo validar a terminologia pela sua atestação em textos da mesma área de especialidade.

Por outro lado, procurou-se conhecer e transpor as convenções técnico-discursivas que tipificam os géneros do discurso médico-científico considerados. Sabe-se que a linguagem técnica é, por definição, monossémica e denotativa e que a sua função prioritária é a veiculação pragmaticamente eficaz de informação. Contudo, como ressalva Fabio Said,

Isso não impede, porém, que o tradutor use e abuse de soluções criativas para tornar o texto **fluente** – isto é: fluente para os leitores de textos técnicos, que são pessoas em busca de informações

específicas e objetivas. Acima de tudo, o texto técnico, assim como o literário, o jornalístico e o jurídico, precisa ser **idiomático** e respeitar as regras de gramática e estilo do idioma de chegada. (Said, 2008: s.p.)

No que diz respeito à brochura médica, foi restituído o estilo transitivo e directo, em consonância com a sua intencionalidade divulgativa. Salienta Barry D. Weiss que

Written materials that are easy for patients to read understand are beneficial to all patients. Indeed, evidence indicates that all patients – not just those with limited literacy skills – prefer easy-to-read materials to more complex or comprehensive materials. (Weiss, 2007: 39)

A etapa seguinte que, contudo, foi desenvolvida gradualmente no decurso da fase tradutiva, consistiu na elaboração de um glossário. Optou-se por dele fazer constar os termos de maior densidade terminológica, procedentes das diferentes áreas médico-científicas convocadas pelos textos seleccionados: genética, bioquímica, farmacologia, neurociências, psiquiatria, etc.

4.7. Recursos de tradução: glossários e motores de busca

Qualquer projecto de tradução especializada requer uma selecção criteriosa dos recursos de apoio à actividade do tradutor. No caso vertente, partiu-se, naturalmente, de uma leitura intensiva dos dois textos, com vista à detecção de termos/expressões de dilucidação problemática. A densidade terminológica, sobretudo do segundo texto seleccionado, tornou imperativa a utilização de recursos de apoio, designadamente ferramentas electrónicas.

O vocabulário técnico-científico representou, indubitavelmente, o maior desafio. No segundo texto seleccionado, verificou-se, como já se salientou, uma ocorrência mais sistemática de terminologia especializada. Os dicionários *online*, como o *Merriam-Webster* ou o *Medterms*, foram indispensáveis no esclarecimento terminológico e na ilustração do contexto de ocorrência. Nem sempre, contudo, os glossários e/ou dicionários à nossa disposição permitiram a validação de uma acepção semântica particular de um termo ou permitiam a sua validação, por não comprovarem o seu uso generalizado pela comunidade científica. Assim, revelou-se particularmente produtiva, neste caso particular, a pesquisa de textos paralelos que preenchessem, cumulativamente, os seguintes requisitos:

1. incidissem sobre o mesmo tema do texto de partida;

2. pertencessem ao mesmo género do texto de chegada;
3. se encontrassem redigidos originalmente na língua de chegada;
4. se possível, fossem difundidos através do canal (página *web*, revista, editorial, etc.) em que circulará o texto de chegada.

Neste sentido, o motor de busca *Google* foi crucial, pois tornou inegavelmente mais ágil o processo de pesquisa e selecção de textos paralelos relevantes. Como se sabe, este motor de busca faculta, de modo indiscriminado, todo o tipo de informação, seja ela relevante e fidedigna para a tarefa de tradução a levar a cabo ou não. Assim, recorreu-se às funcionalidades da pesquisa avançada, restringindo os critérios de busca a documentos em formato PDF ou em língua portuguesa. Como se compreende, os textos provenientes de sítios da especialidade, de instituições de ensino superior ou de departamentos governamentais garantem, à partida, um maior grau de fiabilidade.

Na ausência desta possibilidade de confronto textual, a tarefa de validação terminológica e de verificação da conformidade formal do texto teria sido seguramente dificultada. Com efeito, só a confirmação da ocorrência sistemática de um termo em textos paralelos pertencentes a um género similar ao do texto-fonte pode garantir o seu emprego generalizado junto da comunidade médico-científica ao qual se destina e, portanto, funcionar como garante da validade da tradução.

- **Texto 1: *Autism and Genes***

Uma vez que se trata de um documento com finalidade pedagógica e divulgativa, a clareza explicativa e a menor densidade terminológica do texto não nos suscitaram dificuldades particulares de compreensão. Na formulação do texto de chegada, houve, contudo, que preservar justamente essa simplicidade terminológica e sintáctica, recorrendo, sempre que necessário, a estratégias de compensação e explicitação de sentido que, aliás, já se encontravam previstas no texto-fonte.

Exemplifiquemos com a tradução da seguinte frase: «The pattern or sequence of your genes is like a blueprint that tells your body how to build its different parts». O termo **blueprint**, embora admita uma multiplicidade de equivalentes, designa, neste contexto de ocorrência, um padrão, uma vez que alude a um guião previamente definido que regula o funcionamento do organismo. Assim, optámos por preservar a estrutura simples do enunciado original, propondo a sua tradução como: «O padrão ou sequência dos nossos genes funciona como um guião que explica ao nosso corpo como construir as suas diferentes partes». Por outro lado, a explicitação de conceitos apoia-se ocasionalmente no recurso a metáforas e analogias que estabelecem uma comparação implícita entre dois domínios de referência, com um óbvio intuito

pedagógico. É esse mecanismo analógico que permite aproximar as proteínas aos blocos no segmento «Genes contain the information your body uses to make proteins, the body's building blocks» que foi traduzido por «Os genes contêm a informação que o corpo utiliza para fabricar as proteínas, os blocos do corpo».

No caso do enunciado «Autism is a complex neurobiological disorder of development that lasts throughout a person's life», foi indispensável proceder a uma reordenação sintáctica dos elementos da frase, de modo a observar a especificidade da estrutura linguística do português. Assim, traduziu-se **disorder** por **distúrbio**, em virtude da sua mais elevada frequência de utilização em textos da especialidade, seguindo-se-lhe os termos especificadores «neurobiológico complexo do desenvolvimento humano ».

A terminologia especializada presente no texto requereu igualmente alguma pesquisa complementar, não tanto com a finalidade de esclarecer o seu significado, uma vez que, regra geral, os termos eram acompanhados de explicitação metalinguística, designadamente no glossário apresentado em apêndice, mas de forma a decidir qual a sua tradução adequada no contexto de ocorrência respectivo. Foi, por exemplo, o caso do termo **hot spots**, para o qual não parecia existir qualquer tradução em língua portuguesa. Optou-se por pesquisar a ocorrência do termo original em textos paralelos em língua portuguesa, de modo a verificar se nos encontrávamos perante um empréstimo interlinguístico. A consulta de textos permitiu concluir que, de facto, é corrente o emprego do termo original inglês em textos portugueses da especialidade. A decisão tradutológica não podia, pois, ser outra senão a de manter o empréstimo, já perfeitamente legitimado pelo seu uso em textos especializados. O mesmo acontece com o termo **homeobox**, mantido também inalterado no texto de chegada, em função das ocorrências em textos paralelos, abaixo exemplificadas:

indissociável desta tipologia textual, optou-se pela indicação da pronúncia aproximada do termo na língua de chegada, embora sem observância das regras convencionais de transcrição fonética, como aliás já acontecia no texto original, até porque o utente previsível do texto pode não ser falante nativo de português:

Texto de partida:

Glossary (Continued)

The word...	Is pronounced...	And means...
Gene	jeen	Pieces of DNA. They contain the information for making a specific protein.
Genome	JEE-nom	All the DNA contained in an organism or a cell; includes both the DNA and chromosomes within the nucleus and the DNA outside the nucleus.

Texto de chegada:

gene	jene	Segmentos do ADN. Contêm informação para produzir uma proteína específica.
genoma	jenôma	Todo o ADN contido num organismo ou numa célula; inclui tanto o ADN e os cromossomas no interior do núcleo, como o ADN no seu exterior.

• **Texto 2: «Serotonin, pregnancy and increased autism prevalence: Is there a link?»**

No segundo texto seleccionado, a mais elevada densidade terminológica explica que grande parte das dificuldades com que nos confrontámos fosse relativa ao grau de especialização do vocabulário utilizado no artigo científico. Procurou-se o esclarecimento dos termos desconhecidos, pelo recurso a ferramentas de apoio diversificadas, nomeadamente bases de dados médicas, dicionários e glossários especializados. Foi, além disso, coligido e assiduamente consultado um elenco representativo de textos paralelos, de géneros diversificados, respeitantes a distúrbios do espectro do autismo.

Apresentamos abaixo, a título meramente ilustrativo, a enumeração de alguns dos termos/expressões da área médico-científica que suscitaram dúvidas específicas de tradução e exigiram, portanto, pesquisa adicional:

EN	PT
calcitonin-gene related peptide (CGRP)	peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP)
magnocellular neurosecretory cells	células neurosecretoras

genome-wide screen	pesquisas extensas do genoma
withdrawal syndrome	síndrome de abstinência

Paralelamente, alguns termos colocaram dificuldades acrescidas de tradução. Foi o caso do termo inglês **magnocellular neurosecretory cells**, relativo às células responsáveis pela emissão de hormonas para o sistema circulatório. Segundo pudemos apurar através da pesquisa efectuada, o equivalente, em língua portuguesa, é **células neurosecretores**, elidindo-se, assim, parte do termo original (magnocelular) que apenas aparece atestado em sítios brasileiros da especialidade. Isso mesmo pode ser confirmado pela pesquisa abaixo reproduzida:

The image shows a Google search interface. The search bar contains the text "células magnocelulares neurosecretores". Below the search bar, the results are displayed in Portuguese. The first result is a PDF document titled "(Microsoft PowerPoint - A auto-estima e sua correlação com...)". The second result is a webpage titled "Saídas hipotálamo" with a star icon. The third result is a webpage titled "CONTROLE SOBRE OS ÓRGÃOS VISCERAIS" with a star icon. The search results are organized into sections: "Tudo", "Imagens", "Mapas", "Vídeos", "Notícias", "Mais", "Aveiro", "Alterar localização", "A Web", "Páginas escritas em português", "Páginas de Portugal", and "Páginas estrangeiras traduzidas".

Figura 3- Pesquisa do termo *células magnocelulares neurosecretores*

Com o objectivo de validar a nossa suposição original, restringiu-se a pesquisa avançada a páginas de Portugal, não se tendo encontrado quaisquer ocorrências, assim confirmando **células neurosecretores** como expressão equivalente.

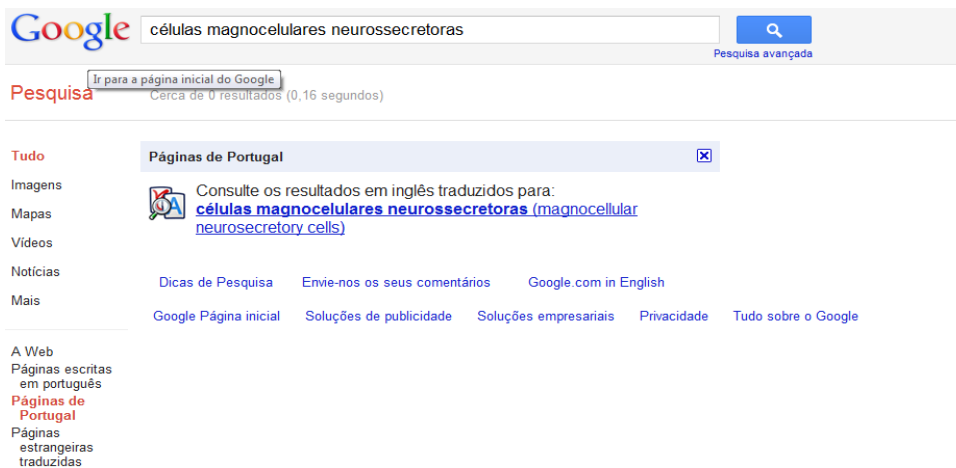


Figura 4- Pesquisa do termo *células magnocelulares neurosecretoras* em páginas de Portugal

A etapa final de validação consistiu na realização de uma pesquisa da expressão «células neurosecretoras» em páginas de Portugal que nos reencaminhou para um trabalho elaborado por um docente de Biologia, na Universidade de Évora, onde ocorria o termo.

Bases Biológicas do Comportamento Humano

Sistemas Neuroendócrinos

• A actividade das células neurosecretoras é regulada por estímulos detectados e processados pelo sistema nervoso.

- As células neurosecretoras são neurónios que possuem vesículas de maior dimensão.
- Estas vesículas são transportadas do soma para o terminal do axónio de forma mais rápida.
- Os terminais dos axónios agregam-se numa rede de capilares, formando o orgão neurohemal.
- As neurohormonas secretadas vão actuar sobre tecidos endócrinos ou sobre outros tecidos alvo.
- A glândula pituitária ou hipófise está sob complexa regulação neurohormonal do hipotálamo

Figura 5 – Diapositivo elaborado pelo Prof. Eduardo Nuno Barata, da Universidade de Évora, para a disciplina de Biologia.

Estas flutuações interlinguísticas não devem ser descuradas, mormente no caso de textos da área de especialidade médica, pelo que uma tradução de qualidade terá, necessariamente, que tomá-las em consideração.

Outra expressão que suscitou alguma dificuldade foi o termo **genome-wide screen**, visto a pesquisa realizada não ter permitido encontrar um termo equivalente em português. A opção por **pesquisa extensa do genoma** foi validada por uma ocorrência num artigo especializado, vindo a lume na *Revista Portuguesa de Pneumologia*. Note-se, contudo, que o termo português adaptado ocorre, muito frequentemente, em associação com a sigla original ou mesmo acompanhado do termo inglês.

A dissecação genética da asma é um autêntico desafio, uma vez que se trata de uma doença complexa

lidade, isto é, proporção de variação devida a factores genéticos, de 35% a 75%⁴.

Um conhecimento claro do complexo envolvimento dos factores genéticos e ambientais na asma abre indubitavelmente expectativas a novas formas de tratamento. Nos últimos anos, verificou-se um investimento considerável no estudo e compreensão dos factores genéticos inerentes à asma porém, a sua natureza multigénica tem dificultado o progresso. Já foram identificadas várias regiões cromossómicas e variantes genéticas em genes candidatos, mas na maioria das vezes os resultados divergem quando reproduzidos, havendo diferenças significativas entre diferentes populações⁶⁷. Apesar de muitos ge-

nhcimento actual da genética da asma, providenciando material de partida para futuros estudos, bem como elucidar alguns aspectos das metodologias envolvidas para identificação de genes de susceptibilidade à asma. No Quadro I encontra-se um glossário com alguns termos genéticos utilizados em trabalhos de identificação de genes de susceptibilidade.

Métodos de identificação de genes de susceptibilidade

A identificação de genes de susceptibilidade pode ser obtida, de um modo geral, por dois métodos: Pesquisa extensa do genoma, designados por *genome wide screen* (GWS) ou pesquisa de genes candidatos (Fig. 1).

684

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

Vol. VII, N.º 6, Novembro-Dezembro, 2006

Figura 6- Validação do termo *pesquisa extensa do genoma*

Um caso semelhante é o que se verifica com a expressão **calcitonin-gene related peptide (CGRP)**, para a qual existe uma expressão literal correspondente em português, mas que, não obstante, surge invariavelmente associada, nos textos paralelos consultados, à sigla original, optando-se, assim, pela sua manutenção no texto de chegada: **Peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP)**.

No caso de **withdrawal syndrome**, a pesquisa foi conduzida a partir de **withdrawal**, uma vez que é este o termo que designa o processo que consiste na descontinuação do uso de drogas ou fármacos, podendo ser responsável pela manifestação mais ou menos exuberante de uma sintomatologia que inclui ansiedade, insónias ou tremores. Em português, o termo correspondente é abstinência, encontrando-se consagrada, na literatura médica, a expressão de **síndrome de abstinência**.

The image shows a Google search interface. At the top, the Google logo is on the left, and a search bar contains the text "síndrome de abstinência." To the right of the search bar is a blue button with a magnifying glass icon and the text "Pesquisa avançada". Below the search bar, the word "Pesquisa" is on the left, and "Cerca de 8.860 resultados (0,31 segundos)" is on the right. A horizontal line separates the header from the results. On the left side, there is a vertical menu with the following items: "Tudo", "Imagens", "Mapas", "Vídeos", "Notícias", "Livros", "Mais", "A Web", "Páginas escritas em português", "Páginas de Portugal" (highlighted in red), and "Páginas estrangeiras traduzidas". The main area on the right is titled "Páginas de Portugal" with a close button (X). It lists three search results, each with a title, a URL, and a brief description. The first result is "Portal da Saúde - Dependência alcoólica" with a URL from min-saude.pt. The second result is "Heroína | Síndrome de Abstinência" with a URL from ff.up.pt. The third result is "Crack" with a URL from oficina.cientiaviva.pt. Each result is accompanied by a green star icon and a red "Verificado" (Verified) seal.

Páginas de Portugal

Portal da Saúde - Dependência alcoólica
www.min-saude.pt/portal/conteudos/.../dependenciaalcohol.htm
O que é a **síndrome** da **abstinência**? É uma consequência da interrupção ou redução súbita do consumo excessivo de álcool. Resulta das alterações que ...

Heroína | Síndrome de Abstinência
www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/.../sindrome_de_abstinencia.ht...
Os sintomas do **síndrome de abstinência** são os opostos aos efeitos farmacológicos desta droga e dependem da história pessoal do consumo de heroína de ...

Crack
oficina.cientiaviva.pt/~pw020/g/crack.htm
Mas, se os prazeres físicos e psíquicos chegam rápido com uma pedra de crack, os sintomas da **síndrome de abstinência** também não demoram a chegar. ...

Álcool

Figura 7- Pesquisa da expressão *síndrome de abstinência* em páginas de Portugal

5. Apresentação dos campos do glossário

A elaboração de um glossário, no âmbito deste projecto, era fundamental e, segundo cremos, uma tarefa de utilidade inquestionável. Pretendeu-se, prioritariamente, elencar os termos de maior densidade terminológica colhidos em ambos os textos, podendo, assim, vir a coadjuvar eventuais projectos futuros de tradução situados na área da genética do autismo.

Com efeito, só a consulta de glossários especializados rigorosamente elaborados permite a familiarização do tradutor com os campos terminológicos a que pertencem os textos que habitualmente traduz. Uma vez que o objectivo principal do glossário é o esclarecimento terminológico, a informação facultada terá que ser rigorosa e objecto de validação prévia, assim garantindo a sua credibilidade. Por outro lado, o glossário concorre para uma maior consistência terminológica, como acentuam Vicent Montalt i Ressurreció e María González Davies, em *Medical Translation Step by Step: Learning by Drafting*: «Glossaries are used to ensure that terminology is consistent 1) internally with solutions adopted in a particular assignment, and 2) externally with the client's norms and preferences» (2007: 23).

O glossário construído a partir deste projecto de tradução é apresentado em apêndice e dele constam os campos abaixo indicados:

Termo Língua de Partida – Neste campo encontram-se listados todos os termos, em língua inglesa, extraídos dos dois documentos seleccionados. Encontram-se organizados por ordem alfabética. Por razões de coerência gráfica, optou-se por iniciar todos os termos com letra maiúscula.

Definição: No segundo campo do glossário, apresentámos todas as definições para os termos registados no campo anterior. As definições foram colhidas em textos paralelos, dicionários e bases terminológicas em linha.

Contexto: Optámos por incluir um campo onde o termo se encontra integrado em enunciados completos, permitindo a ilustração do seu sentido e uso num contexto específico.

Sigla: Faculta-se a indicação das siglas e acrónimos relativos aos termos seleccionados, sempre que existam.

Sinónimo: Faculta-se a Indicação de termos e expressões sinónimas, sempre que existam.

Termo Língua de Chegada: Apresenta-se a tradução do termo em língua portuguesa

Ocorrência em textos paralelos: Ilustra-se a ocorrência do termo num texto em língua portuguesa do mesmo domínio de especialidade do texto de partida, com vista à sua validação.

Observações: Espaço reservado a comentários adicionais que auxiliem à compreensão do termo.

As fontes consultadas, com vista ao preenchimento dos campos que integram o glossário, são referenciadas no local correspondente.

6. Conclusão

A translation is not a monistic composition, but an interpenetration and conglomerate of two structures. On the one hand there are the semantic content and the formal contour of the original, on the other hand the entire system of aesthetic features bound up with the language of the translation. (Bassnett, 2002:15)

A concretização deste projecto representa o ponto culminante de mais uma etapa académica que agora termina. Tivemos oportunidade, no decurso deste processo de formação pós-graduada, de colocar em prática muitas das competências adquiridas ao longo da licenciatura de Tradução Especializada. Nesse sentido, este projecto foi essencial para consolidar um saber-fazer metodológico, desenvolvendo e aperfeiçoando as técnicas/estratégias de tradução adquiridas, e tomando contacto com a multiplicidade de tarefas que incumbem ao tradutor em contexto profissional.

Por outro lado, o domínio de especialidade por que optámos permitiu-nos, para além da indispensável actualização científica, o conhecimento aprofundado de tipologias textuais de uso médico-científico, estimulando uma reflexão sobre a sua relevância no processo de tradução. Com efeito, o modo como, para além do domínio de especialidade do texto, a sua finalidade pragmática condiciona a configuração linguística e formal e, por extensão, a sua transposição para uma língua outra constituíram temas de reflexão transversais a este trabalho. Como bem salientam Basil Hatim e Jeremy Munday,

The text-oriented models of the translation process that have emerged in recent years have all sought to avoid the pitfalls of categorizing text in accordance with situational criteria such as subject matter (e.g. legal or scientific texts). Instead, texts are now classified on the basis of a 'predominant contextual focus' (e.g. expository, argumentative or instructional texts). This has enabled theorist and practitioner alike to confront the difficult issue of text hybridization. That texts are essentially multi-functional is now seen as the norm rather than the exception. (Hatim e Munday, 2004: 73)

Este projecto comprovou a natureza híbrida- expositiva e argumentativa - de alguns protótipos textuais de uso frequente na comunicação médico-científica,

tornando, assim, inequívoca a sua natureza multifuncional. Também por isso, como já suspeitávamos, a tarefa do tradutor – ainda que, muitas vezes, invisível – é de exigência e complexidade incontestadas.

7. Bibliografia e Webgrafia

7.1. Textos de partida

(2005). *Autism and Genes*. National Institute of Child Health and Human Development. s.l.: s.ed. (disponível em http://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/upload/autism_genes_2005.pdf)

HADJIKHANI, N. (May 2010). «Serotonin, pregnancy and increased autism prevalence: Is there a link?». *Medical Hypotheses*, vol. 74, nº 5, 880-883. (disponível em <http://rengou.w3.kanazawa-u.ac.jp/shiminhiroba/Serotonin,.pdf>)

7.2. Sobre teoria da tradução:

ALBIR, Amparo Hurtado (2007). *Traducción y traductologia. Introducción a la traductologia*. 3ª edição, Madrid: Edições Cátedra.

BAKER, Mona (1992). *In Other Words: a Coursebook on Translation*. London and New York: Routledge.

BALLARD, Michel e KALADI, Ahmed (2007). *Traductologie linguistique et traduction*. (Actas do Colóquio - 23 e 24 de Março de 2003). Arras: Artois Presses Université.

BASSNETT, Susan (2002). *Translation Studies*. 3ª edição, London and New York: Routledge.

CABRÉ, Maria Teresa (1998). *Terminology, Theory, Methods and Applications*. Amsterdam/Philadelphia: John Benjamins Publishing Company.

CARTER, M. et al. (2001). *Working with Texts: A Core Introduction to Language Analysis*. London and New York: Routledge.

DUBUC, Robert (2002). *Manual pratique de terminologie*. Brossard (Québec): Linguattech Éditeur.

HATIM, Basil e MUNDAY, Jeremy (2004). *Translation. An Advanced Resource Book*. London and New York: Routledge.

MONTALT I RESURRECCIÓ, Vicent (2005). *Manual de traducció científicotècnica*. Vic: Eumo Editorial.

MONTALT I RESSURRECIÓ, Vicent e DAVIES, María González (2007). *Medical Translation Step by Step: Learning by Drafting*. Manchester: St. Jerome Publishing.

MOSSOP, Brian (2007). *Editing and Revising for Translators*. Manchester: St Jerome Publishing.

NEWMARK, P. (1992). *Manual de Traducción*, Madrid: Edições Cátedra.

NIDA, Eugene (1964). *Towards a Science of Translation*. Leiden: E. J. Brill.

ROBINSON, Douglas (2003). *Becoming a Translator. An Introduction to the Theory and Practice of Translation*. 2ª edição, London and New York: Routledge.

SAID, Fabio (2008). «Como traduzir textos técnicos». *Fidus Interpres* (disponível em <http://fidusinterpres.com/?p=71>).

VAN DE POEL, Kris (2003). *Text Editing. From a Talent to a Scientific Discipline*. Antwerpen, Universiteit Antwerpen, Antwerpen Papers in Linguistics, nº 103.

7.3. Para elaboração do glossário

- **Artigos**

(2001). «Researchers Closer to Understanding Tuberous Sclerosis». *Howard Hughes Medical Institute, Research News*. (disponível em <http://www.hhmi.org/news/pdf/xu2.pdf>)

(2003). «Gene mutante aliado à perturbação obsessiva compulsiva». *Médico de Família*, nº 56. (disponível em <http://www.vfbm.com/jmf/050-059/056/056-74.pdf>)

(2007). «Mental illness and inherited predisposition – schizophrenia and bipolar disorder». *Fact sheet nº 58*, Centre for Genetics Education. (disponível em <http://www.genetics.edu.au/pdf/factsheets/fs58.pdf>)

(2010). «Sobre Crianças com Perturbações do Espectro do Autismo definimos». *Boletim do Centro de Estudos, Documentação e Informação sobre a Criança do Instituto de Apoio à Criança*, nº 25 (disponível em <http://es-infantadmaria.edu.pt/escola/eduesp/Infocedi25Autismo.pdf>)

ABREU, Tiago (2002). «Sinais tomográficos precoces do AVC isquémico, Early CT signs in acute ischaemic stroke». *Medicina Interna*, vol. 9, nº 1, 45-51. (disponível em <http://www.spmi.pt/revista/vol09/sinaisavc.pdf>)

ALAPPAT, Sylvia et al. (2003). «Msx genes and craniofacial development». *Cell Research*, vol. 13, nº 6, 429-442. (disponível em: <http://www.cell-research.com/currentissue/pdfs/Review.pdf>)

ALEXIEV, Borislav et al. (2007). «Myeloid sarcomas: a histologic, immunohistochemical, and cytogenetic study». *Diagnostic Pathology*, vol. 2, nº 42 (disponível em <http://www.diagnosticpathology.org/content/pdf/1746-1596-2-42.pdf>)

ARANTES-GONÇALVES FILIPE et al. (2006). «Depressão e tratamento – Apoptose, Neuroplasticidade e Antidepressivos». *Acta Medica Portuguesa*, vol. 19, 9-20 (disponível em <http://www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2006-19/1/009-020.pdf>)

ARANTES-GONÇALVES, Filipe et al. (2008). «À procura de marcadores biológicos no comportamento suicidário». *Acta Medica Portuguesa*, vol. 21, 89-98. (disponível em <http://www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2008-21/1/089-098.pdf>)

BACONNIER, Simon et al. (s.d.). «New Crystal in the Pineal Gland: Characterization and Potential Role in Electromechano-Transduction». (disponível em <http://fedgeno.com/documents/crystal-in-the-pineal-gland.pdf>)

BALDWIN, Woods e LAWSON, Taylor. (2011). «Revisão Sistemática da eficácia da terapêutica farmacológica na perturbação da ansiedade generalizada». *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, vol. 27, 222-223. (disponível em <http://www.scielo.oces.mctes.pt/pdf/rpcg/v27n2/v27n2a14.pdf>)

BAPTISTA, Nanci. (2009). *A importância dos Micronutrientes em crianças submetidas a Dieta Cetogénica*. Trabalho de investigação. Porto: Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação, Universidade do Porto. (disponível em http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/54596/1/126037_0910TCD10.pdf)

BENAVENTE, Renata (s.d.). «Perturbação de comportamento na infância: Diagnóstico, etiologia, tratamento e propostas de investigação futura». *Notas de Investigação*. (disponível em <http://www.scielo.oces.mctes.pt/pdf/aps/v19n2/v19n2a09.pdf>)

BREGGIN, Peter (2002-2004). «Suicidality, violence and mania caused by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): A review and analysis». *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, vol. 16, 31-49. (disponível em <http://www.breggin.com/31-49.pdf>)

BROADIE, Kendal e BATE, Michael (1993). «Muscle development is independent of innervation during *Drosophila* embryogenesis». *Development*, vol. 119, 533-543. (disponível em: <http://dev.biologists.org/content/119/2/533.full.pdf>)

CARVALHO, Maria (2010). *Maus tratos na infância e relação com a memória. A afectividade negativa e positiva*. Lisboa: Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Faculdade de Psicologia (dissertação de mestrado). (disponível em <http://recil.grupolusofona.pt/jspui/bitstream/10437/1331/1/Tese2c.pdf>)

CASTRO-ALAMANCOS, Manuel A. (1999). «Neocortical Synchronized Oscillations Induced by Thalamic Disinhibition In Vivo». *The Journal of Neuroscience*, vol. 19. (disponível em <http://www.jneurosci.org/content/19/18/RC27.full.pdf>)

CLEMENT, Hans-Willi et al. (2005). «Effect of secretin on extracellular GABA and other amino acid concentrations in the rat hippocampus». Department of Child and Adolescent Psychiatry, University of Freiburg. (disponível em <http://www.cingulate.ibms.sinica.edu.tw/ftpshare/Protocol/Internet%20Resources/E%20books/GABA%20in%20autism/16.pdf>)

CRAVEIRO, Lídia. «Antidepressivos: curam a depressão ou não?» (disponível em <http://lidiacraveiro.com/textos/Antidepressivos.pdf>)

D'HAESELEER, Patrik et al. (1999). «Gene Expression Data Analysis and Modeling». Session on Gene Expression and Genetic Networks Pacific Symposium on Biocomputing. (disponível em <http://psb.stanford.edu/psb99/genetutorial.pdf>)

N, F. Wong et al. (2003). «Positron Emission Tomography, A Tool for Identifying the Effects of Alcohol Dependence on the Brain». *Alcohol Research and Health*, vol. 27, nº 2, 161-173. (disponível em <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh27-2/161-173.pdf>)

DI CHIARA, Gaetano (1997). «Alcohol and Dopamine». *Alcohol, Health & Research World*, vol. 21, nº 2, 108-113. (disponível em <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh21-2/108.pdf>)

FILIPEK, P.A. et al. (2000). «Practice parameter: Screening and diagnosis of autism». *Neurology*, vol. 55, 468-479. (disponível em <http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/gl0063.pdf>)

FILIPEK, Pauline et al. (1999). «The Screening and Diagnosis of Autistic Spectrum Disorders». *Journal of Autism and Developmental Disorders*, vol. 29, nº 6, 439-84. (disponível em http://www.forockids.org/PDF%20Docs/AU2906_241reprint.pdf)

FORTUNATO, J. et al. (s.d.). «Tecido adiposo». (disponível em http://fisiologia.med.up.pt/Textos_Apoio/endocrino/TecAdiposo%20final.pdf)

FRANKENHEIM, Jerry e BROWN, Roger (1992). *Bioavailability of Drugs to the Brain and the Blood-Brain Barrier*. Rockville MD: National Institute on Drug Abuse. (disponível em <http://archives.drugabuse.gov/pdf/monographs/120.pdf>)

FREIRA, Sílvia et al. (2009). «Pancreatite hereditária na criança». *Acta Medica Portuguesa*, vol. 22, 313-317. (disponível em <http://www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2009-22/3/313-317.pdf>)

GHAMARI-LANGROUDI, Masoud et al. (2010). «Multinodal regulation of the arcuate/paraventricular nucleus circuit by leptin». *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 198, nº 1, 355-360 (disponível em <http://www.pnas.org/content/108/1/355.full.pdf>)

GHATTA, S. e NIMMAGADD, D. (October 2004). «Calcitonin gene-related peptide: understanding its role». *Indian Journal of Pharmacology*, vol. 36, nº 5, 277-283. (disponível em <http://medind.nic.in/ibi/t04/i5/ibit04i5p277.pdf>)

GONÇALVES, Lino (2002). «Marcadores Genéticos da Hipertensão Arterial: Que Futuro?». *Revista Portuguesa de Cardiologia*, vol. 21, nº 1, 39-43. (disponível em <https://estudogeral.sib.uc.pt/jspui/bitstream/10316/12866/1/Marcadores%20gen%C3%A9ticos%20da%20hipertens%C3%A3o%20arterial.pdf>)

HOLLAND, Anthony et al. (September 20, 2003). «The paradox of Prader-Willi syndrome: a genetic model of starvation». *The Lancet*, vol. 362, 989-991. (disponível em http://www.ama-med.org.ar/obesidad/Prader_Lancet.pdf)

JAKOWEC, Michael et al. (2004). «Tyrosine Hydroxylase and Dopamine Transporter Expression Following 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine-Induced Neurodegeneration of the Mouse Nigrostriatal Pathway». *Journal of Neuroscience Research*, vol. 76, 539-550. (disponível em http://www.usc.edu/projects/rehab/private/docs/advisors/jakowec/6_jakowec_tyrosine_hydroxylase.pdf)

KELLEY, William M. (May 1998). «Hemispheric Specialization in Human Dorsal Frontal Cortex and Medial Temporal Lobe for Verbal and Nonverbal Memory Encoding». *Neuron*, vol. 20, 927-936. (disponível em http://www.nil.wustl.edu/labs/petersen.old/publications/Neuron20_927-936.pdf)

KIRSCHENBAUM, Michael (1982). «Regulation of Vasopressin Action by Prostaglandins. Evidence for prostaglandin synthesis in the rabbit cortical collecting tubule». *Journal of Clinical Investigation*, vol. 70, nº 6, 1193-1204. (disponível em <http://www.jci.org/articles/view/110718/pdf>)

KOSKISMA, Jan-Jurjen et al. (February 1, 2003). «Oxytocin Regulates Neurosteroid Modulation of GABAA Receptors in Supraoptic Nucleus around Parturition». *The Journal of Neuroscience*, vol. 23, nº 3, 788-797. (disponível em <http://www.jneurosci.org/content/23/3/788.full.pdf>)

KWON, Jennifer et al. (2000). «The Candidate Gene Approach». *Alcohol Research & Health*, vol. 24, nº 3, 164-168. (disponível em <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh24-3/164-168.pdf>)

LAAN, Laura A.E.M. e VEIN, Alla A. (2005). «Angelman syndrome: is there a characteristic EEG?». *Brain and Development*, vol. 27, 80-87. (disponível em <http://www.sheldonickey.com/PDF/Laan%20and%20Vein.pdf>)

LENG, Yan et al. (March 5, 2008). «Synergistic Neuroprotective Effects of Lithium and Valproic Acid or Other Histone cetylase Inhibitors in Neurons: Roles of Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibition». *The Journal of Neuroscience*, vol. 28, nº 10, 2576-2588. (disponível em <http://www.jneurosci.org/content/28/10/2576.full.pdf>)

LIMA, Nelson. (s.d.). «O que faz mal ao seu cérebro». Instituto da Inteligência. (disponível em <http://vencergt.com/wp-content/uploads/2010/11/INIMIGOS-DO-C%C3%89REBRO.pdf>)

LLINÀS, Rodolfo R. (November 6, 2007). «Recurrent axon collaterals underlie facilitating synapses between cerebellar Purkinje cells». *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol 104, nº 45, 1783-17836. (disponível em <http://www.pnas.org/content/104/45/17831.full.pdf>)

LUÍS, Inês (2002). «Inovações Terapêuticas no Lúpus Eritematoso Sistémico». *Acta Reumatológica Portuguesa*, vol. 27, 109-115. (disponível em (<http://rihuc.huc.min-saude.pt/bitstream/10400.4/635/1/Inova%C3%A7%C3%B5es%20terap%C3%AAuticas%20no%20l%C3%BApus%20eritematoso%20sist%C3%A9mico.pdf>)

MAIA, Nuno et al (2007). «A PET na Urologia, Indicações, estado actual, futuro». *Acta Urológica*, vol. 24, nº 3, 11-21. (disponível em <http://www.apurologia.pt/acta/3-2007/pet-na-urol.pdf>)

MARTINS, Patrícia (2009). *Obesidade e Sono*. Monografia apresentada à Faculdade de Ciências e Nutrição, Universidade do Porto. (disponível em http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/54793/2/131082_0965TCD65.pdf)

MATOS, TR. (s.d.). «Modificações genéticas do núcleo paraventricular do hipotálamo (NPH) para controlo da hipertensão crónica». Unidade de Sistema Nervoso Autónomo (IMM). (disponível em <http://news.fm.ul.pt/Backoffice/UserFiles/File/News18/Projectos%20Investigacao%20-%20Tiago%20Matos.pdf>)

MCLEAN, David e FETCHO, Joseph (2004). «Ontogeny and Innervation Patterns of Dopaminergic, Noradrenergic, and Serotonergic Neurons in Larval Zebrafish». *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 480, 38-56. (disponível em http://www.neurobiology.northwestern.edu/facultypages/mclean/paper/ontogeny_patterns.pdf)

MEIRELES, Laura e CAMEIRÃO, Manuela (2005). «As perturbações afectivas: As perturbações bipolares». Porto: Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação

(monografia de licenciatura). (disponível em <http://www.psicologia.pt/artigos/textos/TL0034.pdf>)

MENT, L.R. et al. (2002). «Practice parameter: Neuroimaging of the neonate». *Neurology*, vol. 58, 1726-1738. (disponível em <http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/neuroimaging.pdf>)

MILLER, Marilyn e STROMLAND, Kerstin (1999). «Teratogen Update: Thalidomide: A Review, With a Focus on Ocular Findings and New Potential Uses». *Teratology*, vol. 60, 306-321. (disponível em <http://www.teratology.org/updates/60pg306.pdf>)

MIOTTO, Karen e ROTT, Brett (2001). *GHB Withdrawal Syndrome*. Austin, Texas: Texas Commission on Alcohol and Drug Abuse. (disponível em http://www.erowid.org/chemicals/ghb/ghb_addiction2.pdf)

MOURA, Monteiro (2010). «Papel do tecido adiposo na inflamação e metabolismo do doente obeso». *Alimentação Humana*, vol. 16, nº 12. (disponível em http://www.spcna.org.br/SPCNA_20110616104956_SPCNA_n1_2010_a_2.pdf)

NEUMANN, Neumann, I. D. (2008). «Brain Oxytocin: A Key Regulator of Emotional and Social Behaviours in Both Females and Males». *Journal of Neuroendocrinology*, vol. 20, 858-865. (disponível em <http://www.ahealthymind.org/library/brain%20oxytocin.pdf>)

NWOKE, Mary Basil (2008). «The Effects of Teratogens on the Health of Developing Human Beings». Paper Presented at the 8th Biennial International Conference on Alcohol, Drugs and Society in Africa. (disponível em http://www.crisanet.org/docs/conference_08/Papers/CAUSES_CONSEQUENCES_DRUG_USE/Nwoke_Teratogens.pdf)

OLIVEIRA, Margareth et al. (s.d.). «Estudo dos prejuízos cognitivos na dependência do álcool». *Psicologia, Saúde & Distúrbios*, vol. 3, nº 2, 205-212. (disponível em <http://www.scielo.oces.mctes.pt/pdf/psd/v3n2/v3n2a08.pdf>)

OLIVEIRA, Maria de Fátima et al. (2005). *Distúrbio de Alzheimer, Perfil Neuropsicológico e Tratamento*. Monografia de licenciatura em Psicologia da Saúde.

Porto: Departamento de Psicologia da Universidade Lusíada do Porto. (disponível em <http://www.psicologia.pt/artigos/textos/TL0032.PDF>)

PAIVA, Ana Paula (Outubro-Dezembro 2006). «O fenómeno da quiralidade – bases de estereoquímica». *Boletim da Sociedade Portuguesa de Química*, nº 103, 56-61. (disponível em http://www.spq.pt/boletim/docs/boletimSPQ_103_056_09.pdf)

PAPAS, Sophie e BOURQUE, Charles W. (1997). «Galanin Inhibits Continuous and Phasic Firing in Rat Hypothalamic Magnocellular Neurosecretory Cells». *The Journal of Neuroscience*, vol. 17, nº 16, 6048-6056. (disponível em <http://www.jneurosci.org/content/17/16/6048.full.pdf>)

PEREIRA, Bruno et al. (Janeiro-Fevereiro 2011). «Pancreatite Aguda Associada ao Perindopril». *Jornal Português de Gastrenterologia*, vol.18, 34-39. (disponível em http://www.spg.pt/ficheiro/conteudo/pdfs/JPG_2011_1_34_v18n1a07.pdf)

PHELPS, Elizabeth A. (2004). «Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex». *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 14, 198-202. (disponível em: <http://www ldc.upenn.edu/myl/llog/Brizendine/Phelps2004.pdf>)

RIBEIRO-CLARO, Paulo (Janeiro-Março 2006). «A Química do amor». *Boletim da Sociedade Portuguesa de Química*, nº 100, 47-50. (disponível em http://www.spq.pt/boletim/docs/boletimSPQ_100_047_28.pdf)

RINZE, John (2007). «Distinctive Roles for Dendrites in Neuronal Computation». *SIAM News*, vol. 40, nº 2. (disponível em <http://mathaware.org/mam/07/dendrites.pdf>)

RISCH, Neil et al. (1999). «A Genomic Screen of Autism: Evidence for a Multilocus Etiology». *American Journal of Human Genetics*, vol. 65, 493-507. (disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1377948/pdf/10417292.pdf>)

RODRIGUES, Maria e FLORES, Luís (2006/2007). «O Pinealoma». Aparentamentos da disciplina de Neuroanatomia. Porto: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. (disponível em <http://users.med.up.pt/med05016/trabalhos/pinealoma.pdf>)

RONDINA, Regina de Cássia et al. (2002). «A Psicologia do consumo de tabaco: uma revisão da literatura». *Psicologia, Saúde & Distúrbios*, vol. 3, nº 2, 179-189. (disponível em <http://www.scielo.oces.mctes.pt/pdf/psd/v3n2/v3n2a06.pdf>)

ROSSBY, Paul (fall 2003). «Serotonin Deficit and Impulsive Violence Does Your Case Fit?». National Legal Aid & Defender Association Cornerstone. (disponível em <http://www.nlada.org/DMS/Documents/1066920620.52/serotonin.pdf>)

S. FERREIRA, I. Claro et al. (2006). «Diagnóstico genético na síndrome de Lynch: implicações da localização de mutações germinais em genes de reparação do ADN». *Jornal Português de Gastreenterologia*, vol. 13, 82-88. (disponível em <http://www.scielo.oces.mctes.pt/pdf/ge/v13n2/v13n2a03.pdf>)

SANTOS, Isabel Margarida Silva Costa dos e SOUSA, Pedro Miguel Lopes de (s.d.). *Como intervir na perturbação autista*. Coimbra: Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação da Universidade de Coimbra (monografia de mestrado em Psicologia Pedagógica. (disponível em <http://www.alexandracaracol.com/Ficheiros/A0262.pdf>).

SARMENTO, António. (2009). *Modulação da permeabilidade da barreira hematoencefálica por mecanismos adrenérgicos centrais*. Porto: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (dissertação de doutoramento). (disponível em <http://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/10157>)

SCHUMANN, Cynthia Mills et al. (14 July 2004). «The Amygdala Is Enlarged in Children But Not Adolescents with Autism; the Hippocampus Is Enlarged at All Ages». *The Journal of Neuroscience*, vol. 24, nº 28, 6392-6401. (disponível em <http://www.jneurosci.org/content/24/28/6392.full.pdf>)

SHARSHAR, Tarek et al. (2011). «Brainstem responses can predict th and delirium in sedated patients in intensive care unit». *Critical Care Medicine*, vol. 39, nº 8, 1-8 (disponível em <http://xa.yimg.com/kq/groups/16749867/286891034/name/Brainstem.pdf>)

SHIRAYAMA, Yukihiro et al. (2002) «Brain-Derived Neurotrophic Factor Produces Antidepressant Effects in Behavioral Models of Depression». *The Journal of Neuroscience*, vol. 22, nº 8, 3251–3261. (disponível em <http://www.jneurosci.org/content/22/8/3251.full.pdf>)

SILVA, Pedro Caldeira et al. (2003). «Programa clínico para o tratamento das perturbações da relação e da comunicação, baseado no Modelo D.I.R.». *Análise Psicológica*, vol. 1 (XXI), 31-39. (disponível em <http://www.scielo.oces.mctes.pt/pdf/aps/v21n1/v21n1a05.pdf>)

SILVA, Renata (2006-2007). *O stress oxidativo na toxicidade catecolaminas*. Relatório de mestrado em Toxicologia Analítica, Clínica e Forense. Porto: Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. (disponível em <http://www.ff.up.pt/toxicologia/artigos/relatorio/seminario.pdf>)

SINICROPI, D. V. et al. (January 1983). «Changes in the Amounts of Cytoskeletal within the Perikarya and Axons of Regenerating Frog Motoneurons Proteins». *Journal of Cell Biology*, vol. 96, 240-247. (disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2112238/pdf/jc961240.pdf>)

SOUSA, Jamira et al. (2010). «Heterotopia gástrica no recto – uma entidade rara». *Acta Medica Portuguesa*, vol. 23, 1151-1154. (disponível em <http://www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2010-23/6/1151-1154.pdf>)

STEDMA, Hansell (25 March 2004). «Myosin gene mutation correlates with anatomical changes in the human lineage». *Nature*, vol. 428, 415-418. (disponível em http://sapientfridge.org/chromosome_count/science_papers/myosin_gene_mutation.pdf)

SUN, Zhenan et al. (s.d.). «A Study of Multibiometric Traits of Identical Twins». (disponível em http://www.cse.msu.edu/~paulinoa/Files/Sunetal_IdentTwins_SPIE10.pdf)

TEIXEIRA, Liliana (2010). *Indução do trabalho de parto: métodos farmacológicos*. Porto: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (dissertação de mestrado). (disponível em <http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/53554/2/Induo%20do%20Trabalho%20de%20Parto%20%20Mtodos%20Farmacolgicos.pdf>)

TEIXEIRA, Vitor (2009). *Identification and characterization of candidate genes in Rheumatoid Arthritis*. Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

(dissertação de doutoramento). (disponível em <https://estudogeral.sib.uc.pt/jspui/handle/10316/12098>)

TELES, Natália (2004). «O Estatuto do Embrião Humano: algumas considerações bioéticas». *Nascer e Crescer. Revista do Hospital de Crianças Maria Pia*, vol. XIII, n.º1, 53-56. (disponível em <http://repositorio.chporto.pt/bitstream/10400.16/621/1/O%20Estatuto%20do%20Embri%C3%A3o.pdf>)

TSUBERY, Haim et al. (2000). «Structure-Function Studies of Polymyxin B Nonapeptide: Implications to Sensitization of Gram-Negative Bacteria». *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 43, n.º 16, 3085-3092. (disponível em <http://std.kku.ac.th/5170200338/Proposal%20thesis/StructureFunction%20Studies%20of%20Polymyxin%20B%20Nonapeptide.pdf>)

VALENTE, Carla et al. (Janeiro-Fevereiro 2010). «Linfangioleiomiomatose – A propósito de três casos clínicos». *Revista Portuguesa de Pneumologia*, vol. XVI, n.º 1, 187-196. (disponível em <http://www.scielo.oces.mctes.pt/pdf/pne/v16n1/v16n1a14.pdf>)

VALENTIM, Ramiro (2004). *Estudo da sazonalidade sexual em carneiros da raça churra galega bragançana, aplicação de dois tratamentos – luz e melatonina*. Vila Real: Universidade de Trás-dos-Montes e Alto Douro (dissertação de doutoramento). (disponível em <http://bibliotecadigital.ipb.pt/bitstream/10198/5802/1/Tese%20de%20Doutoramento%202004.pdf>)

VENÂNCIO, Margarida et al. «Prognóstico das alterações numéricas dos gonossomas identificadas em diagnóstico pré-natal». (disponível em <http://www.apdpn.org.pt/scripts/comunicacoes/-1473645561.pdf>)

VIEIRA, Alexandra et al. (2011). «Hiperplasia congénita da supra-renal de expressão tardia por deficiência de 21- Hidroxilase, Revisão da literatura e estudo genético, Preconcepção de Cinco Casais». *Acta Medica Portuguesa*, vol. 24, 99-110. (disponível em <http://www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2011-24/1/099-110.pdf>)

VOOG, Jan (2003). «The human cerebellum». *Journal of Chemical Neuroanatomy*, vol. 26, 243-252. (disponível em <http://www.neuro.iastate.edu/Uploads/VoogdJChemNeuroanat2003.pdf>)

WEISS, Barry D. (2007). Health literacy and patient safety: Help patients understand – Manual for Clinicians. American Medical Association Foundation and American Medical Association. (disponível em <http://www.ama-assn.org/ama1/pub/upload/mm/367/healthlitclinicians.pdf>)

7.2.2. Sítios da internet

A Scientific Electronic Library Online

<http://www.scielo.oces.mctes.pt/pdf/psd/v3n2/v3n2a06.pdf>

Behavioural Neurotherapy Clinic

<http://www.autism.net.au/>

Bettermedicine

<http://www.bettermedicine.com/topic/anxiety/glossary>

Biology Online

<http://www.biology-online.org/dictionary/Chromosome>

<http://www.biology-online.org/dictionary/Hypophysis>

Bioportal

<http://bioportal.bioontology.org/ontologies/14391?p=terms&conceptid=sao1470140754>

Dictionary.com

<http://dictionary.reference.com/browse/frontal+cortex?o=100074>

Drug Information Online

<http://www.drugs.com/mtm/l-tryptophan.html>

<http://www.drugs.com/dict/nonapeptide.html>

Genetics Home Reference

<http://ghr.nlm.nih.gov/glossary=bloodbrainbarrier>

<http://ghr.nlm.nih.gov/glossary=brainstem>

<http://ghr.nlm.nih.gov/glossary=cerebellum>

<http://ghr.nlm.nih.gov/glossary=dendrite>

<http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/mutationsanddisorders/genemutation>

Infopédia – Enciclopédia e Dicionários da Porto Editora

[http://www.infopedia.pt/\\$doenca-de-alzheimer](http://www.infopedia.pt/$doenca-de-alzheimer)

Journal of the American Dental Association

<http://jada.ada.org/content/137/11/1517.full>

Life Sciences at Brandeis

<http://www.bio.brandeis.edu/about/who.html>

Manual Merck – Biblioteca Médica Online

<http://www.manualmerck.net/?id=170>

<http://www.manualmerck.net/?id=99&cn=912>

Médicos de Portugal

http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/utentes/saude_publica/o_cerebro_que_comanda_as_acoes_humanas/imprimir

Medipédia – Conteúdos de Saúde

<http://www.medipedia.pt/home/home.php?module=artigoEnc&id=193>

<http://www.medipedia.pt/home/home.php?module=artigoEnc&id=804>

<http://www.medipedia.pt/home/home.php?module=artigoEnc&id=741>

MedTerms medical dictionary

<http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=2399>

<http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=13571>

<http://www.medicinenet.com/seizure/page5.htm#toch>

<http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=3334>

<http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=3518>

<http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=10864>

<http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=3773>

<http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=34005>

Merriam Webster Dictionary

<http://www.merriam-webster.com/dictionary/epilepsy>

<http://www.merriam-webster.com/dictionary/gamma-aminobutyric%20acid>

<http://www.merriam-webster.com/dictionary/gene>

<http://www.merriam-webster.com/dictionary/genome?show=0&t=1311759442>

<http://www.merriam-webster.com/medical/hot%20spot>

<http://www.merriam-webster.com/dictionary/hydroxylase>

<http://www.merriam-webster.com/medical/vasopressin>

<http://www.merriam-webster.com/medical/valproic%20acid>

<http://www.merriam-webster.com/medical/tuberous%20sclerosis>

<http://www.merriam-webster.com/medical/tryptophan>

<http://www.merriam-webster.com/medical/thalidomide>

<http://www.merriam-webster.com/medical/thalamus>

<http://www.merriam-webster.com/dictionary/serotonergic>

<http://www.merriam-webster.com/medical/serotonin>

<http://www.merriam-webster.com/medical/rett%20syndrome>

<http://www.merriam-webster.com/medical/pineal%20gland>

<http://www.merriam-webster.com/medical/prader-willi%20syndrome>

<http://www.merriam-webster.com/medical/positron-emission%20tomography>

<http://www.merriam-webster.com/dictionary/hippocampus>

<http://www.merriam-webster.com/dictionary/neuropathology>

<http://www.merriam-webster.com/dictionary/neurotransmitter?show=0&t=1316081810>

<http://www.merriam-webster.com/dictionary/oxytocin>

<http://www.merriam-webster.com/medical/paraventricular+nucleus?show=0&t=1316462857>

National Center for Biotechnology Information

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10711808>

National Institutes of Health (NIH)

<http://www.nih.gov/news/health/apr2011/niddk-05.htm>

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)

<http://omim.org/entry/137141>

ORPHANET- O portal para as distúrbios raras e os medicamentos órfãos

<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=PT>

Portal Sapo – Saúde Saúde Em Família- Criança & Bebê- Artigos Gerais

<http://saude.sapo.pt/saude-em-familia/crianca-bebe/artigos-gerais/sindrome-de-asperger.html>

Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedm.org/Helpers/DownloadFile.asp?strPath=/DirEscrita/~

The American Journal of Psychiatry

<http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/reprint/156/1/136>

The Free Dictionary

<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Cytogenetic+analysis>

<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/genetic+association>

<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Withdrawal+Syndromes>

<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/teratogenic+effect>

<http://www.thefreedictionary.com/perikarya>

<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/identical+twins>

<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Neuroimaging>

WordPress

<http://psicologiapsi.wordpress.com/about/>

8. Anexos

8.1. Anexo I - Texto de Partida – *Autism and Genes*

N I C H D

National Institute
of Child Health and
Human Development

National Institutes of Health



Autism Research at the NICHD



U.S. DEPARTMENT OF HEALTH
AND HUMAN SERVICES
National Institutes of Health

Autism and Genes

The **National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)**, part of the National Institutes of Health (NIH), within the U.S. Department of Health and Human Services, is one of many federal agencies doing research on autism, including its possible causes.

In 1997, the NICHD and the National Institute on Deafness and Other Communications Disorders (NIDCD) started the *Network on the Neurobiology and Genetics of Autism:*

Collaborative Programs of Excellence in Autism (CPEA).

Researchers in this Network work to understand which genes might be involved in autism and how genes play a role in the condition. Working with other scientists around the world, the CPEA researchers have already learned a great deal about autism and genes.

What are genes?

Genes are pieces of DNA, material that contains all the information needed to “build” a person. Genes are **hereditary**, meaning parents pass genes on to their children.

Check the Glossary on pages 9-11 to learn how to say the **bolded** words and what they mean.

Most genetic material is found in the **nucleus** of a cell, a storage area that keeps these materials together in one place. The nucleus stores genetic materials in packages called **chromosomes**. Most people have 46 chromosomes in most of their cells: 23 from their mother and 23 from their father. Each chromosome is made up of genes.

Genes contain the information your body uses to make **proteins**, the body’s building blocks. Proteins make up the structure of your organs and tissues; they are also needed for the body’s chemical functions and pathways. Each protein performs a specific job in the body’s different types of cells, and the information for making at least one protein is contained in a single gene.

www.nichd.nih.gov

AUTISM RESEARCH AT THE NICHD

The pattern or sequence of your genes is like a blueprint that tells your body how to build its different parts. For example, your genes control how tall you are, what color your eyes and hair are, and other features of your body and mind. Changes, or **mutations** in the blueprint can change how the body or mind grows/develops.

What is autism?

Autism is a complex neurobiological disorder of development that lasts throughout a person's life. It is sometimes called a *developmental disability* because it usually starts before age three, in the developmental period, and because it causes delays or problems in many different skills that arise from infancy to adulthood.

The main signs and symptoms of autism involve¹ language, social behavior, and behaviors concerning objects and routines:

- Communication—both verbal (spoken) and non-verbal (unspoken, such as pointing, eye contact, or smiling)
- Social interactions—such as sharing emotions, understanding how others think and feel (sometimes called empathy), and holding a conversation, as well as the amount of time a person spends interacting with others
- Routines or repetitive behaviors—often called **stereotyped** behaviors, such as repeating words or actions over and over, obsessively following routines or schedules, playing with toys or objects in repetitive and sometimes inappropriate ways, or having very specific and inflexible ways of arranging items

People with autism might have problems talking with you, or they might not want to look you in the eye when you talk to them. They may have to line up their pencils before they can pay attention, or they may say the same sentence again and again to calm themselves down. They may flap their arms to tell you they are happy, or they might hurt themselves to tell you they are not. Some people with autism never learn how to talk.

These behaviors not only make life difficult for people who have autism, but also take a toll on their families, their health care providers, their teachers, and anyone who comes in contact with them.

Because different people with autism can have very different features or symptoms, health care providers think of autism as a “*spectrum*” disorder—a group of disorders with a range of similar features. Based on their specific strengths and weaknesses, people with autism spectrum disorders (ASDs) may have mild symptoms or more serious symptoms, but they all have an ASD. This fact sheet uses the terms “*ASD*” and “*autism*” to mean the same thing.

What causes autism?

Scientists don't know exactly what causes autism.

Much evidence supports the idea that genetic factors—that is, genes, their function, and their interactions—are one of the main underlying causes of ASDs. But, researchers aren't looking for just one gene. Current evidence suggests that as many as 12 or more genes on different chromosomes may be involved in autism to different degrees.

Some genes may place a person at greater risk for autism, called **susceptibility**. Other genes may cause specific symptoms or determine how severe those symptoms are. Or, genes with mutations might add to the symptoms of autism because the genes or gene products aren't working properly.

Research has also shown that environmental factors, such as viruses, may also play a role in autism.

While some researchers are examining genes and environmental factors, other researchers are looking at possible neurological, infectious, metabolic, and immunologic factors that may be involved in autism.

Because the disorder is so complex, and because no two people with autism are exactly alike, autism is probably the result of many causes.

Why study genes to learn about autism?

Past research links autism and genes. For example:

- *Studies of twins with autism*—Scientists have studied autism in both **identical twins**—who are genetically the same—and **fraternal twins**—who are genetically similar, but not the same. When identical twins have autism, both have autism more than 60 percent¹ of the time, depending on the criteria used. When fraternal twins have autism, both have autism between 0 percent² and 6 percent of the time. If genes were not involved in autism, the rate of autism would be the same for both types of twins.
- *Family studies of autism*—Studies of family histories show that the chances a brother or sister of someone who has autism will also have autism is between 2 percent and 8 percent³, which is much higher than in the general population. Also, some of the autism-like symptoms, such as delays in language development, occur more often⁴ in parents and adult brothers and sisters of people with autism than in families who have no members or relatives with ASDs. Because members of the same family are more likely to share genes, something about these genes' sequences appears to be related to autism.
- *Diagnosable disorders and autism*—In about 5 percent⁵ of autism cases, another single-gene disorder, chromosome disorder, or developmental disorder is also present. This type of co-occurrence helps researchers who are trying to pinpoint the genes involved in autism. Similar disorders or conditions with similar symptoms may have similar genetic beginnings. In cases of one disorder commonly occurring with another, it could be that one is actually a risk factor for the other. This kind of information can provide clues to what actually happens in autism. For example, many people with ASDs also have **epilepsy**, a condition marked by **seizures**. If scientists can understand what happens in epilepsy, they may also find clues to what happens in autism.

Based on these and other findings, scientists have long felt that there was a likely link between genes and autism.

AUTISM RESEARCH AT THE NICHD

But, how symptoms of ASDs affect family members and the wide variety of symptoms in ASDs tell researchers that they aren't looking for just one gene. So, even when scientists find the genes involved in autism, their work will be just beginning. They will still have to uncover what roles the genes play in the condition.

How do researchers look for the genes involved in autism?

Scientists generally use a combination of methods to find **candidate genes**—genes likely to be involved in autism.

Screen the whole genome.

A **genome** is all the genetic material in a person's cells—their DNA, their genes, and their chromosomes. Usually, researchers screen the genome of a family or a set of families that has more than one member with an ASD, to look for common features and differences. They look for so-called links between those diagnosed with ASDs and the genes within these families. Using “marker” locations—genes whose position in the genome is known—researchers can narrow down the location of genes involved in ASD. If a gene involved with autism is close to a particular marker, scientists can identify this gene by mapping it in relation to the known markers.

Conduct cytogenetic studies.

In a **cytogenetic** study, researchers stain chromosomes with a dye and then look at them under a microscope. The dye creates light and dark bands that are unique to each chromosome. Researchers compare the resulting bands of two

people with autism, of one person with autism and one relative, or of one person with autism and one person not affected by ASD. These comparisons can point out similarities and differences between regions on the chromosome, which researchers can then study further based on the traits of that specific region.

Examine linkage ratios.

Researchers use this approach to find **hot spots**—areas on chromosomes that may contain genes involved in autism. Hot spots are like neighborhoods on the chromosome where the genes involved in autism might “reside.” In many cases, genes in the same area of a chromosome are tightly connected to one another, and this connection is hard to break. If the connection is present in more people than you might expect by chance, the situation is called **linkage disequilibrium**. Linkage disequilibrium helps researchers narrow their genetic search to find the spot in the chromosomal neighborhood where the gene might be.

Evaluate genes based on their known functions.

In some cases, researchers already know what the normal function of a specific gene or genes is. If that specific function is abnormal or incomplete in autism, researchers can look at the genes controlling that function in a person with autism to see what is different or missing. Or, they can look at what kinds of medications are useful in correcting or controlling that function to reduce the symptoms of autism. They can then study the chemical pathways that these medications effect to see what step might be

changed or missing in autism. Once they've found the pathway or the change, they can look at the genes that control these features for more information about autism. This approach is known as *genetic association analysis*.

What have researchers found by studying genes and autism?

Researchers in the CPEA Network and their colleagues around the world have learned a lot about autism through genetic studies, but they still have a great deal to learn. To date, some of their findings include the following.

Chromosomes where important genes are likely to be found

Using genome-wide screens, scientists have identified a number of genes that might be involved in autism. Although some analyses suggest that as many as 12 genes⁶ might be involved in ASDs, the strongest evidence^{7,13} points to areas on:

- **Chromosome 2**—Scientists know^{7,10,11,12} that areas of chromosome 2 are the neighborhoods for “**homeobox**” or HOX genes, the group of genes that control growth and development very early in life. You have 38 different HOX genes in your chromosomal neighborhoods, and each one directs the action of other genes in building your body and body systems. Expression of these HOX genes is critical to building the brain stem and the cerebellum, two areas of the brain where functions are disrupted in ASDs.
- **Chromosome 7**—Researchers have found^{6,7,8,9} a very strong link between this chromosome and autism. Their investigations now focus on a region called *AUTS1*, which is very likely associated with autism. Most of the genome studies completed to date have found that *AUTS1* plays some role in autism. There is evidence that a region of chromosome 7 is also related to speech and language disorders. Because ASDs affect these functions, autism may involve this chromosome.
- **Chromosome 13**—In one study, 35 percent^{7,9} of families tested showed linkage for chromosome 13. Researchers are now trying to **replicate** these findings with other populations of families affected by autism.
- **Chromosome 15**—Genome-wide screens and cytogenetic studies show that a part of this chromosome may play a role in autism. Genetic errors on this chromosome cause **Angelman syndrome** and **Prader-Willi syndrome**, both of which share behavioral symptoms with autism. Cytogenetic errors on chromosome 15 occur⁹ in up to 4 percent of patients with autism.
- **Chromosome 16**—Genes found on this chromosome control a wide variety of functions⁷ that, if disrupted, cause problems that are similar or related to symptoms of autism. For example, a genetic error on this chromosome causes **tuberous sclerosis**, a disorder that shares many symptoms with autism, including seizures. So, regions on this chromosome may be responsible for certain similar behavioral aspects of the two disorders.

AUTISM RESEARCH AT THE NICHD

- *Chromosome 17*—A recent study found the strongest evidence¹³ of linkage on this chromosome among a set of more than 500 families whose male members were diagnosed with autism. Missing or disrupted genes on this chromosome can cause problems, such as **galactosemia**, a metabolic disorder that, if left untreated, can result in mental retardation. Chromosome 17 also contains the gene for the serotonin transporter, which allows nerve cells to collect **serotonin**. Serotonin is involved in emotions and helps nerve cells communicate. Problems with the serotonin transporter can cause **obsessive-compulsive disorder (OCD)**, which is marked by recurrent, unwanted thoughts (obsessions) and/or repetitive behaviors (compulsions).
- *The X chromosome*—Two disorders that share symptoms with autism—**Fragile X syndrome** and **Rett syndrome**—are typically caused by genes on the X chromosome, which suggests that genes on the X chromosome may also play a role in ASDs. People generally have 46 chromosomes in most of their cells—23 from their mother and 23 from their father. After fertilization, the two sets match up to form 23 pairs of chromosomes. The chromosomes in the 23rd pair are called the “sex chromosomes,” X and Y. Their combination determines a person’s sex—males usually have one X and one Y chromosome, and females usually have two X chromosomes. The fact that more males than females have autism supports^{5,9} the idea that the disorder involves genes on the X chromosome. Females may be able to use their other X chromosome to function normally, while males, without such a “back up” show symptoms of the condition.

Potential candidate genes

By focusing their studies on hot spots, researchers have narrowed their search for candidate genes. They need to do more work to understand how many genes are involved, and how these genes interact with each other and with the environment to cause autism. Researchers do have some promising leads—more leads than can be mentioned in this fact sheet, but these are a few.

Researchers have found evidence that autism may involve the *HOXA1* gene. *HOXA1*, a homeobox gene, plays a critical role in the development of important brain structures, cranial nerves, the ear, and the skeleton of the head and neck. Researchers know that the *HOXA1* gene is active very early in life—between the 20th and 24th days after conception—and that any problem with the gene’s function causes problems with the development of these structures. Such problems may contribute to the features of autism.

In one study¹⁰, nearly 40 percent of the persons with autism carried a specific mutation in the *HOXA1* gene sequence—nearly twice as many as those who had the same change, but who did not have autism and were not related to anyone with autism. In addition, 33 percent of those who did not have autism but were related to someone with autism also had the mutation in their *HOXA1* gene. These findings mean that autism does not result from genetics alone, but that some other factors are also involved in causing the condition. If researchers can confirm an association between this mutation and ASDs, they may be able to detect the mutation as an early test for autism, allowing important interventions to start as early in life as possible.

Another study¹¹ found that increased head size in ASD patients was associated with a different mutation in the *HOXA1* gene. About 20 percent of persons with autism have large head size. It is one of the most consistently reported physical features of persons with autism. Now researchers want to know whether the mutation affects head size in persons with autism only, or if it affects head size in general, regardless of ASD status.

Several other genes have come forward as potential candidates, including:

- *The Reelin (RELN) gene on chromosome 7* — This gene plays a crucial role in the development of connections between cells of the nervous system. Researchers think that abnormal brain connectivity plays a role in autism, which makes Reelin a good candidate. In addition, persons with autism and their parents and siblings have lower levels of certain types of the Reelin protein, which may mean that gene is not functioning normally.
- *The HOXD1 gene*—This homeobox gene is critical to the formation of certain brain structures. This gene is involved in **Duane syndrome**, a disorder that causes eye-movement problems and sometimes occurs with autism. In one study¹² of persons with autism, nearly 94 percent of participants had mutations in the same regions of *HOXD1*, which could mean that the region contributes to ASDs.
- *Gamma-amino-butyric acid (GABA) pathway genes*—GABA compounds are **neurotransmitters**, which means they help parts of the nervous system communicate with each other. GABA receptor genes are involved in early development of parts of the nervous system and help with communication between these parts throughout life. A problem in the GABA pathway can cause some of the symptoms of ASDs. For instance, epilepsy may result, in part, from low levels of GABA compounds. Many persons with autism also have epilepsy and also show low levels of GABA. Current research focuses on genes that, when their structure or function is incorrect, cause autism-like problems in mice.
- *Serotonin transporter gene on chromosome 17*— The serotonin transporter allows nerve cells to collect serotonin so that they can communicate. Serotonin is a neurotransmitter involved in depression, alcoholism/problem drinking, OCD, and other disorders. Research shows that persons with autism have higher-than-normal levels of serotonin—ranging between 25 percent and 50 percent^{9,13} higher than persons without autism. This higher serotonin level may result from problems with the serotonin transporter that arise from errors in the gene.

AUTISM RESEARCH AT THE NICHD

Body chemicals that may play a role in autism

The body makes many chemicals that help it function correctly. When these chemicals are missing or incorrect, the body may have problems functioning properly, which may result in symptoms of autism or other disorders. Researchers are now trying to uncover how body chemicals might be involved in autism, so they can learn how the genes that make these chemicals might also play a role. Researchers are also studying whether medications might regulate or control these chemicals to create normal chemical levels. Normalizing the chemicals in a person with ASDs might reduce symptoms.

As mentioned earlier, GABA may play a role in autism and definitely plays a role in epilepsy. Levels of different types of GABA compounds are abnormally low in persons with autism. Researchers believe that these low levels may contribute to autism. In studies of mice, disrupting the GABA pathway causes seizures, extreme reactions to touch and sound, and stereotyped actions—symptoms also common in autism. Research now focuses on whether medications used to treat these problems can also reduce some of the symptoms of autism.

Another brain chemical mentioned earlier—**serotonin**—is also out-of-balance in many persons with autism. High serotonin levels may explain why persons with autism have problems showing emotion and handling sensory information, such as sounds, touch, and smells. Researchers now focus on whether medications that regulate serotonin levels may improve behavior in persons with autism. They also examine the genes that make and regulate serotonin and its pathway components to see if they can find any changes or patterns.

What does the future hold for studies of genes and autism?

Scientists in the CPEA Network and their colleagues who study the genetic mechanisms of autism hope that these studies will reveal the main cause or causes of autism. Doctors could then test for the gene or genes to detect autism early in life so that intervention can begin when it is most effective. Or, researchers could develop drugs that change or regulate the gene or genes to help normalize body chemicals and body functions.

Researchers share their information and their methods to see if other researchers can replicate their findings. Having several scientists get the same results “confirms” that discovery. Once confirmed, a discovery becomes the stepping stone to other discoveries. To date, however, not all genetic studies have gotten the same results. Therefore, additional work is still important.

Scientists also look beyond genes to find factors that may play a role in autism, including things in the environment. Environmental features can affect how genes function, which may contribute to the symptoms of ASDs. By understanding genetic and environmental causes of autism, scientists may better understand how to treat it and maybe even how to prevent it. Doctors and scientists continue to study genes, the environment, and gene-environment interactions until they solve the mysteries of autism.

Glossary

The word...	Is pronounced...	And means...
Angelman syndrome	Ayn-JELL-mann sinn-DROM	A genetic disorder caused by abnormal function of the gene UBE3A, located within a small region on chromosome 15. Characteristics include: developmental delay, lack of speech or minimal use of words; movement or balance disorder, usually ataxia of gait and/or tremulous movement of limbs, and any combination of frequent laughter/smiling; apparent happy demeanor; easily excitable personality, often with hand flapping movements; hypermotoric behavior; short attention span.
Candidate gene	kan-di-DATE jeen	A gene, located in a chromosome region suspected of being involved in a disorder, whose protein product suggests that it could be the gene in question.
Chromosome	kro-mu-SOM	One of the "packages" of genes and other DNA in the nucleus of a cell. Humans have 23 chromosome pairs, 46 in all. Each parent contributes one chromosome to each pair, so children get half of their chromosomes from their mothers and half from their fathers.
Cytogenetic	sigh-TOW-jenn-eh-tik	Study of chromosomes using a specific method that involves staining a chromosome and examining it under a microscope.
Duane syndrome	DWAYNE sinn-DROM	An inherited disorder characterized by inability of one or both eyes to turn outward beyond the midline. In some cases there is also a deficit of inward motility of the eye (turning toward the nose).
Epilepsy	epp-ih-LEPP-see	A brain disorder in which clusters of nerve cells, or neurons, in the brain sometimes signal abnormally. In epilepsy, the normal pattern of neuronal activity becomes disturbed, causing strange sensations, emotions, and behavior or sometimes convulsions, muscle spasms, and loss of consciousness.
Fragile X syndrome	FRA-jell EKS sinn-DROM	The most common form of inherited mental retardation. A mutation in a single gene, the <i>FMR1</i> gene on the X chromosome, causes the disorder, which can be passed from one generation to the next. Symptoms occur because the mutated gene cannot produce enough of a protein that is needed by the body's cells, especially cells in the brain, to develop and function normally.
Fraternal twins	frah-TURN-ul twinns	Twins resulting from the fertilization of two separate eggs. Fraternal twins share about 50 percent of their genes, just like siblings who are born at different times.
Galactosemia	guh-lak-toe-SEE-mee-uh	A rare disorder in which the body cannot process the sugar galactose, a by-product of milk metabolism. Buildup of galactose "poisons" the body, causing liver, kidney, and eye damage, and even death (if untreated).

Glossary (Continued)

The word...	Is pronounced...	And means...
Gene	jeen	Pieces of DNA. They contain the information for making a specific protein.
Genome	JEE-nom	All the DNA contained in an organism or a cell; includes both the DNA and chromosomes within the nucleus and the DNA outside the nucleus.
Hereditary	ha-RED-ih-tarry	A gene or trait passed down from parent to offspring.
Homeobox genes	HOE-mee-oh-boks jeenz	Genes found in almost all animals that control how and where parts of the body develop. Active very early in life, acting like a movie director by telling other genes when to act and when to stop in building the body.
Hot spots	hot spotz	Areas on chromosomes where mutations, activity, or recombination occurs with unusually high frequency.
Identical twins	eye-DEN-tik-ul twinnz	Twins formed from the splitting of the same fertilized egg, so they share 100 percent of their genetic material.
Linkage disequilibrium	LINK-aj DISS-ee-kwel-ih-bree-um	An association of genes and/or markers near each other on a chromosome that is more than would be expected by chance. Linked genes and markers tend to be inherited together.
Mutation	my-TAH-shun	A permanent structural change in DNA. In most cases, DNA changes either have no effect or cause harm, but some mutations improve an organism's survival.
Neurotransmitter	nyur-OH-tranz-mitt-er	A substance that transmits nerve impulses between nerve cells.
Nucleus	NOO-klee-us	The central cell structure that houses chromosomes.
Obsessive-compulsive disorder (OCD)	ahb-SESS-iv kum-PUL-shen DISS-or-dr	A disorder characterized by recurrent, unwanted thoughts (obsessions) and/or repetitive behaviors or an urgent need to perform "rituals" (compulsions).
Prader-Willi syndrome	PRAY-derr WILL-ee sinn-DROM	An uncommon inherited disorder characterized by mental retardation, decreased muscle tone, short stature, emotional liability, and an insatiable appetite that can lead to life-threatening obesity. Caused by a missing part on the paternally derived chromosome 15.
Protein	PRO-teen	A large molecule made up of one or more chains of amino acids. Proteins perform a wide variety of activities in the cell and in the body.
Replicate	repp-li-KATE	Describes a situation in which many studies that use the same methods and steps have gotten the same outcome, suggesting that a finding is likely to be true.
Rett syndrome	RETT sinn-DROM	Results mostly from mutations in the <i>MECP2</i> gene on the X chromosome and occurs almost exclusively in girls. After seemingly normal development, affected girls develop problems with language, learning, coordination, and other brain functions.

Glossary (Continued)

The word...	Is pronounced...	And means...
Seizure	SEE-jyur	A sudden attack, often one of convulsions, as in epilepsy. Seizures don't necessarily involve movement or thrashing; they can also make someone seem as though they are frozen, unmoving.
Serotonin	serr-oh-TOE-ninn	A neurotransmitter that is found especially in the brain, blood serum, and stomach lining of mammals.
Stereotyped	STARE-ee-oh-tipd	An action that is repeated without change.
Susceptibility	suss-ept-ih-BULL	The state of being predisposed to, sensitive to, or of lacking the ability to resist manifestations of something (such as a pathogen, familial disease, or a drug); a person who is susceptible is more likely to show symptoms of a disorder.
Tuberous sclerosis	TOOB-er-us sklar-OH-siss	A rare, multi-system genetic disease that causes non-cancerous tumors to grow in the brain and on other vital organs such as the kidneys, heart, eyes, lungs, and skin. It commonly affects the central nervous system and results in a combination of symptoms including seizures, developmental delay, behavioral problems, skin abnormalities, and kidney disease.

References

- Folstein & Rutter, 1977; Bailey, et al, 1995; Smalley, et al, 1988, as cited in Ingram, 2000.
- Steffenburg, et al, 1989, as cited in Muhle, 2004.
- Gillberg, et al, 2000; Chakrabarti, et al, 2001; Chudley, et al, 1998, as cited in Muhle 2004.
- Landa, et al, 1991; Landa, et al, 1992; Volkmar, et al, 1998; MacLean, et al, 1999, as cited in Ingram, 2000.
- Gillberg (1998). Chromosomal disorders and autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28:415-425.
- IMGSAC. (1998). A full genome screen for autism with evidence for linkage to a region of chromosome 7q. *Human Molecular Genetics*, 7:571-578
- Collaborative Linkage Study of Autism (1999). An autosomal genomic screen for autism. *American Journal of Medical Genetics*, 88:609-615; and International Molecular Genetic Study of Autism Consortium (2001). A genomewide screen for autism: Strong evidence for linkage to chromosomes 2q, 7q, and 16p. *American Journal of Human Genetics*, 69:570-581.
- IMGSAC. (2001). Further characterization of autism susceptibility locus *AUTS1* on chromosome 7q. *Human Molecular Genetics*, 10(9):973-982.
- Muhle, et al. (2004). The Genetics of Autism. *Pediatrics*, 113(5): e472-e486.
- Ingram JL, Stodgell CJ, Hyman SL, Figlewicz DA, Weitkamp LR, and Rodier PM. (2000). Discovery of allelic variants of *HOXA1* and *HOXB1*: genetic susceptibility to autism spectrum disorders. *Teratology*, 62:393-405.
- Conciatori, et al. (2004). Association between the *HOXA1* A218G polymorphism and increased head circumference in patients with autism. *Journal of Biological Psychiatry*, 55: 413-419.
- Stodgell, et al. (2004). Association of *HOXD1* and *GBX2* allelic variants with autism spectrum disorders. Presented at the CPEA/STAART Annual Scientific Meeting.
- Cantor, et al. (2005). Replication of autism linkage: Fine mapping peak at 17q21. *American Journal of Human Genetics*, 76: 1050-1056.

The NICHD would like to thank Fred Volkmar, M.D., and Ed Cook, M.D., for their assistance on this fact sheet.

8.2. Anexo II - Texto de Chegada – *O Autismo e os Genes*

O autismo e os genes

O **Instituto Nacional de Saúde Infantil e Desenvolvimento Humano Eunice Kennedy Shriver (NICHD)***, integrado nos Institutos Nacionais de Saúde (NIH), na dependência do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos E.U.A, é uma das muitas agências federais que desenvolvem investigação sobre o autismo, incluindo as suas possíveis causas.

Em 1997, o NICHD e o Instituto Nacional da Surdez e outros Distúrbios de Comunicação (NIDCD) iniciaram a *“Rede sobre a Neurobiologia e a Genética do Autismo: Programas Colaborativos de Excelência em Autismo (CDEA).”* Os investigadores desta rede pretendem compreender que genes podem estar associados ao autismo e o papel que desempenham na distúrbio. Trabalhando em parceria com cientistas de todo o mundo, os investigadores da CDEA já conseguiram aprender muito sobre o autismo e os genes.

O que são genes?

Os **genes** são segmentos de ADN, o material que contém toda a informação necessária para “construir” uma pessoa. Os genes são **hereditários**, o que significa que os pais transmitem os genes aos filhos.

Verifique o Glossário nas páginas X para aprender como dizer as palavras a negrito o seu significado

A maior parte do material genético encontra-se no **núcleo** da célula, uma área de armazenamento que mantém todo este material junto num único local. O núcleo armazena os materiais genéticos em pacotes chamados **cromossomas**. A maioria das pessoas tem 46 cromossomas na maior parte das suas células: 23 da mãe e 23 do pai. Cada cromossoma é constituído por genes.

Os genes contêm a informação que o corpo utiliza para fabricar as proteínas, os blocos de construção do corpo. As proteínas formam a estrutura dos nossos órgãos e tecidos; são também essenciais para as funções químicas e metabólicas do corpo. Cada proteína desempenha uma tarefa específica nos diferentes tipos de células do corpo e a informação para produzir pelo menos uma proteína está presente num único gene.

O padrão ou sequência dos nossos genes funciona como um guião que explica ao nosso corpo como construir as suas diferentes partes. Por exemplo, os nossos genes determinam a nossa altura, a cor dos nossos olhos e cabelo, e outras

características do nosso corpo e mente. As mudanças ou mutações dessa matriz podem alterar a forma como o corpo e a mente crescem ou se desenvolvem.

O que é o autismo?

O autismo é um transtorno neurobiológico do desenvolvimento complexo que dura toda a vida. É, por vezes, também designado como perturbação do desenvolvimento, pois normalmente inicia-se antes dos três anos, no período de desenvolvimento, e causa atrasos ou dificuldades em muitas capacidades que surgem a partir da infância e até à idade adulta.

Os principais sinais e sintomas do autismo ¹ dizem respeito à linguagem, ao comportamento social e aos comportamentos relacionados com objectos e rotinas.

- Comunicação: tanto verbal (falada) como não verbal (não falada, como apontar, manter contacto visual ou sorrir)
- Interações sociais – tais como partilhar emoções, compreender o que os outros estão a pensar e sentir (por vezes denominada empatia), manter uma conversa, assim como a quantidade de tempo que se gasta a interagir com os outros.
- Rotinas ou comportamentos repetitivos – frequentemente designados comportamentos estereotipados, tais como repetir palavras ou acções vezes sem conta, seguindo obsessivamente rotinas ou horários, jogar com brinquedos e objectos de forma repetitiva e, por vezes, inadequada, ou ter formas muito próprias e inflexíveis de organizar as coisas.

As pessoas com autismo podem ter dificuldades em falar consigo ou podem não querer olhá-lo nos olhos enquanto fala com elas. Podem ter que alinhar os seus lápis antes de conseguirem prestar atenção ou podem ter que dizer a mesma frase repetidamente para se acalmarem. Podem agitar os braços para dizer que estão felizes ou podem auto-agredir-se para dizer que não estão. Algumas pessoas com autismo nunca aprendem a falar.

Estes comportamentos não só tornam a vida difícil para quem tem autismo, como sobrecarregam as famílias dos doentes, os prestadores de cuidados de saúde, os seus professores e todos os que contactam com eles.

Uma vez que diferentes pessoas com autismo podem apresentar características e sintomas também muito diferentes, os prestadores de cuidados de saúde consideram o autismo como um espectro de distúrbios – um grupo de distúrbios com um conjunto de características semelhantes. Dependendo dos seus pontos fortes e fracos, as pessoas com distúrbios do espectro autista () podem apresentar sintomas ligeiros ou mais graves, mas todos têm uma . Este boletim informativo utiliza os termos "" e "autismo" para se referir à mesma coisa.

O que causa o autismo?

Os cientistas não sabem ao certo o que causa o autismo.

Muitas provas apoiam a tese de que os factores genéticos – isto é, os genes, a sua função e as suas interações – são uma das causas mais importantes associadas às . Mas os investigadores não estão à procura de um só gene.

Provas recentes sugerem que 12 ou mais genes de diferentes cromossomas podem estar relacionados, em diferentes graus, com o autismo. Alguns genes podem implicar que uma pessoa apresente um risco maior de autismo, denominado *susceptibilidade*. Outros genes podem causar sintomas específicos ou determinar a gravidade desses sintomas. Os genes com mutações podem ainda agravar os sintomas do autismo, dado que os genes ou o produto génico não estão a funcionar correctamente.

A investigação também demonstrou que os factores ambientais, tais como os vírus, podem também ter influência no autismo.

Enquanto alguns investigadores analisam os genes e os factores ambientais, outros estudam possíveis factores neurobiológicos, infecciosos, metabólicos e imunológicos que podem encontrar-se associados ao autismo.

Dado que a distúrbio é tão complexa, e visto não haver duas pessoas com autismo exactamente iguais, o autismo é provavelmente o resultado de múltiplas causas.

Porquê estudar os genes para compreender o autismo?

Alguma investigação anterior relaciona o autismo com os genes. Por exemplo:

- Estudos de gémeos com autismo – Os cientistas estudaram o autismo em gémeos idênticos – que são geneticamente iguais – e em gémeos fraternais – que são geneticamente semelhantes, mas não iguais. Quando os **gémeos idênticos** têm autismo, ambos têm autismo em mais de 60 por cento dos casos, dependendo dos critérios utilizados. Quando os **gémeos dizigóticos** têm autismo, a percentagem de ambos têm autismo está entre 0 por cento e 6 por cento dos casos. Se os genes não estivessem relacionados com o autismo, a

taxa de autismo seria a mesma para ambos os tipos de gémeos.

- Estudos familiares do autismo – Os estudos das histórias familiares mostram que as probabilidades de um irmão ou irmã de alguém com autismo também ter a distúrbio é de 2 a 8 por cento³, uma percentagem que é mais elevada do que a verificada na população em geral. Além disso, alguns sintomas característicos do autismo, tais como os atrasos no desenvolvimento da linguagem, ocorrem mais frequentemente em pais e irmãos adultos de pessoas com autismo do que em famílias que não têm membros ou familiares com . Uma vez que os membros da mesma família têm maior probabilidade de partilhar os mesmos genes, parece haver algo nestas sequências de genes que permite relacioná-las com o autismo.
- Distúrbios diagnosticáveis e autismo – Em cerca de 5 por cento⁵ dos casos de autismo, encontra-se também presente outra distúrbio monogénica, cromossómica ou do desenvolvimento. Este tipo de co-ocorrência ajuda os investigadores que estão a tentar identificar os genes envolvidos no autismo. Os distúrbios semelhantes ou as distúrbios com sintomas semelhantes podem apresentar inícios genéticos semelhantes. Nos casos em que é frequente uma distúrbio ocorrer em simultâneo com outra, uma pode representar um factor de risco para a outra. Este tipo de informação pode fornecer pistas sobre o que, efectivamente, se passa no autismo. Por exemplo, muitas pessoas com , também têm **epilepsia**, uma distúrbio caracterizada por **ataques**. Se os cientistas conseguirem perceber o que acontece na epilepsia, poderão também encontrar pistas sobre o que acontece no autismo.

Com base nestas e noutras conclusões, os cientistas, desde há muito, intuíram uma ligação provável entre os genes e o autismo.

Mas, o modo como os sintomas das afectam os membros da mesma família e a grande variedade de sintomas das são para os investigadores uma indicação de que não estão à procura de um só gene. Por isso, mesmo depois de os cientistas descobrirem os genes associados com o autismo, o trabalho estará apenas no início. Terão ainda que esclarecer o papel que os genes desempenham na distúrbio.

Como procuram os investigadores os genes responsáveis pelo autismo?

Os cientistas usam geralmente uma combinação de métodos para encontrar **genes candidatos** – genes que provavelmente se encontrarão envolvidos no autismo.

Examinar todo o genoma.

O **genoma** é todo o material genético que se encontra nas células de uma pessoa – o seu ADN, os seus genes e os seus cromossomas. Habitualmente, os investigadores examinam o genoma de uma família ou de um conjunto de famílias que têm mais de um membro com , para identificar características e diferenças comuns. Procuram detectar as denominadas ligações entre aqueles a quem foram diagnosticadas e os genes nessas famílias. Ao utilizarem as localizações de "marcadores" – genes cuja posição no genoma é conhecida –, os investigadores podem circunscrever a localização dos genes implicados nas . Se um gene envolvido no autismo se encontrar perto de um marcador específico, os cientistas podem identificar este gene, maDEAndo-o em relação aos marcadores conhecidos.

Realizar estudos citogenéticos.

Num estudo **citogenético**, os investigadores coram os cromossomas com um corante e estes são depois observados ao microscópio. A tinta forma bandas claras e escuras que são únicas para cada cromossoma. Os investigadores comparam as bandas resultantes de duas pessoas com autismo, de uma pessoa com autismo e num seu familiar, ou de uma pessoa com autismo e numa outra não afectada com . Estas comparações podem indicar semelhanças e diferenças entre regiões nos cromossomas, que os investigadores podem depois estudar mais aprofundadamente, baseando-se nos características dessa região específica.

Analisar índices de ligação

Os investigadores usam esta abordagem para encontrar **hotspots** – áreas nos cromossomas que podem conter genes implicados no autismo. Os *hotspots* são como locais no interior do cromossoma onde os genes implicados no autismo podem "residir". Em muitos casos, os genes numa mesma área do cromossoma encontram-se intimamente ligados entre si e esta ligação é difícil de quebrar. Se, por acaso, a ligação estiver presente em mais pessoas do que seria de esperar, esta situação é designada como "**desequilíbrio de ligação**". O **desequilíbrio de ligação** ajuda os investigadores a limitarem a sua pesquisa genética para encontrarem o ponto da localização cromossómica onde o gene poderá estar.

Avaliar os genes com base nas suas funções conhecidas.

Em alguns casos, os investigadores já conhecem a função normal de um gene ou genes específicos.

Se essa função específica se revelar anormal ou incompleta no autismo, os investigadores podem analisar os genes que regulam essa função numa pessoa com autismo, para detectar o que é diferente ou o que falta. Em alternativa, podem investigar o tipo de

medicação que pode ajudar a corrigir ou a controlar essa função, de modo a reduzir os sintomas de autismo. Podem, depois, estudar as vias metabólicas seguidas por esses medicamentos para determinar que passo pode ter sido alterado ou encontrar-se ausente no autismo. Tendo descoberto a via ou a alteração, os investigadores podem procurar nos genes que determinam estas características mais informação sobre o autismo. Esta abordagem é conhecida como *análise de associação genética*.

O que descobriram os investigadores ao estudarem os genes e o autismo?

Os investigadores da rede CDEA e os seus colegas de todo o mundo aprenderam muito sobre o autismo através dos estudos genéticos, mas têm muito ainda para aprender. Até à data, entre as suas descobertas, contam-se as seguintes.

Cromossomas onde é provável encontrar genes importantes

Recorrendo a pesquisas extensas do genoma (*genome wide-screens*), os cientistas identificaram um conjunto de genes que podem estar implicados no autismo. Apesar de algumas análises sugerirem que podem estar envolvidos 12 genes nas , as provas mais sólidas apontam para áreas no:

- Cromossoma 2 – os cientistas sabem,^{7, 10, 11, 12}, que algumas áreas do cromossoma 2 são os locais onde residem os genes “**homeobox**” ou HOX, o grupo de genes que, desde uma idade precoce, controla o crescimento e o desenvolvimento. Temos 38 genes HOX diferentes localizados nos nossos cromossomas e cada um deles controla a acção de outros genes na construção do nosso corpo e dos seus sistemas. A expressão destes genes HOX é crucial na construção do tronco cerebral e do cerebelo, duas áreas do cérebro cujas

funções se encontram comprometidas nas .

- Cromossoma 7 – os investigadores descobriram^{6, 7, 8, 9} uma forte ligação entre este cromossoma e o autismo. As suas investigações centram-se agora numa região chamada AUTS1 que se encontra muito provavelmente associada ao autismo. A maior parte dos estudos sobre genoma concluídos até hoje demonstrou que o AUTS1 tem alguma influência no autismo. Há provas de que uma região do cromossoma 7 está também relacionada com perturbações da fala e da linguagem. Uma vez que as afectam estas funções, o autismo pode estar relacionado com este cromossoma.
- Cromossoma 13 – Num estudo, 35 por cento 7,9 das famílias testadas revelaram uma ligação ao cromossoma 13. Os investigadores estão agora a tentar chegar às mesmas **conclusões** com outras populações de famílias afectadas pelo autismo.
- Cromossoma 15 – As pesquisas extensas do genoma (*genome wide-screens*) e os estudos citogenéticos mostram que uma parte deste cromossoma pode desempenhar um papel no autismo. Os erros genéticos neste cromossoma causam a **síndrome de Angelman** e de **Prader-Willi**, ambas partilhando com o autismo sintomas comportamentais. Os erros citogenéticos no cromossoma 15 ocorrem 9 em até 4 por cento dos pacientes com autismo.
- Cromossoma 16 – Os genes encontrados neste cromossoma controlam uma ampla variedade de funções que, quando alteradas, causam problemas que são semelhantes ou estão relacionados com os sintomas do autismo. Por exemplo, um erro genético neste cromossoma causa **esclerose tuberosa**, uma distúrbio que apresenta muitos sintomas em comum com o autismo, incluindo convulsões. Por isso, algumas regiões neste cromossoma

podem ser responsáveis por certos aspectos comportamentais que são semelhantes nas duas distúrbios.

- Cromossoma 17 – Um estudo recente descobriu provas fortes da ligação a este cromossoma num conjunto de mais de 500 famílias a cujos membros masculinos foi diagnosticado autismo. Os genes defectivos ou em falta neste cromossoma podem causar problemas, tais como a **galactosemia**, uma distúrbio metabólica que, se não tratada, pode provocar atraso mental. O cromossoma 17 também contém o gene para o transportador de **serotonina** que permite às células nervosas armazenar a serotonina. A serotonina está relacionada com as emoções e ajuda as células nervosas a comunicar. Os problemas com os transportadores da serotonina podem causar transtorno **obsessivo-compulsivo (TOC)** caracterizado por pensamentos recorrentes e indesejáveis (obsessões) e/ou comportamentos repetitivos (compulsões).
- O cromossoma X – duas distúrbios que apresentam sintomas em comum com o autismo – a **Síndrome do X frágil** e a **Síndrome de Rett** – são normalmente causadas por genes do cromossoma X, o que sugere que estes genes têm igualmente influência nas . As pessoas têm geralmente 46 cromossomas na maioria das suas células – 23 da mãe e 13 do pai. Após a fertilização, os dois conjuntos ligam-se para formar 23 pares de cromossomas. Os cromossomas do par 23 são designados “cromossomas sexuais” X e Y. A sua combinação determina o sexo da pessoa – normalmente, os homens têm um cromossoma X e um Y e as mulheres têm dois cromossomas X. O facto de mais homens do que mulheres terem autismo^{5,9} apoia a tese de que a distúrbio está associada a genes do cromossoma X. As mulheres podem ser capazes de usar o outro cromossoma X para funcionarem

normalmente, enquanto os homens, sem essa reserva, apresentam sintomas da distúrbio.

Genes candidatos potenciais

Ao centrar os seus estudos nos *hotspots*, os investigadores limitaram a sua pesquisa aos genes candidatos. Terá que se desenvolver investigação adicional para compreender quantos genes se encontram implicados e a forma como interagem entre si e com o ambiente de forma a causar o autismo. Os investigadores dispõem de algumas pistas promissoras – mais do que aquelas que podem ser mencionadas neste boletim informativo, mas estas são algumas delas.

Os investigadores encontraram provas de que o autismo pode estar associado ao gene *HOXA1*. O *HOXA1*, um gene homeobox, desempenha um papel decisivo no desenvolvimento de estruturas cerebrais importantes, dos nervos cranianos, do ouvido, e do esqueleto da cabeça e pescoço. Os investigadores sabem que o gene *HOXA1* se encontra activo desde muito cedo – entre o 20º e 24º dias após a concepção – e que qualquer perturbação na função deste gene causa problemas no desenvolvimento destas estruturas. Estes problemas podem contribuir para o aparecimento das características do autismo.

Num estudo¹⁰, quase 40 por cento das pessoas com autismo apresentavam uma mutação específica na sequência do gene *HOXA1* – quase duas vezes mais do que aqueles que apresentavam a mesma alteração, mas que não tinham autismo e que não tinham parentes com autismo. Além disso, 33 por cento daqueles que não tinham autismo, mas que eram parentes de alguém com a distúrbio, apresentavam também uma mutação no seu gene *HOXA1*. Estes resultados significam que o autismo não é somente resultado da genética, mas que há outros factores que causam a distúrbio. Se os investigadores conseguirem demonstrar uma

associação entre esta mutação e as , poderão ser capazes de detectar a mutação por meio de um teste precoce de autismo, o que permitirá que intervenções importantes sejam iniciadas tão cedo quanto possível.

Outro estudo¹¹ descobriu que o aumento do tamanho da cabeça nos pacientes com estava associada a uma mutação diferente no gene *HOXA1*. Cerca de 20 por cento das pessoas com autismo têm uma cabeça de grandes dimensões. É uma das características físicas mais frequentemente relatadas em pessoas com autismo. Presentemente, os investigadores querem descobrir se a mutação afecta o tamanho da cabeça apenas em pessoas com autismo, ou se afecta o tamanho da cabeça em geral, independentemente de se sofrer ou não de .

Vários outros genes se têm apresentado como candidatos potenciais, incluindo:

- **O gene Reelin (*RELN*) no cromossoma 7** – Este gene desempenha um papel crucial no desenvolvimento das conexões entre as células do sistema nervoso. Os investigadores pensam que a conectividade cerebral anormal tem influência no autismo, o que torna o Reelin num bom candidato. Por outro lado, as pessoas com autismo e os seus pais e irmãos apresentam níveis baixos de certos tipos da proteína Reelin, o que pode indicar que o gene não está a funcionar normalmente.
- O gene *HOXD1* – Este gene homeobox é essencial para a formação de certas estruturas cerebrais. Este gene está associado à síndrome de Duane, uma distúrbio que causa problemas no movimento ocular e que, por vezes, ocorre em simultâneo com o autismo. Num estudo envolvendo pessoas com autismo, perto de 94 por cento dos participantes apresentavam mutações nas mesmas regiões do *HOXD1*, o que pode indicar que a região contribui para as .
- Genes do metabolismo do ácido gama-aminobutírico (GABA) – os compostos do GABA são neurotransmissores, o que significa que ajudam algumas partes do sistema nervoso a comunicarem entre si. Os genes receptores do GABA estão associados ao desenvolvimento precoce de algumas partes do sistema nervoso e auxiliam a comunicação entre estas partes ao longo da vida. Um problema com o metabolismo do GABA pode provocar alguns dos sintomas das . Por exemplo, a epilepsia pode resultar, em parte, de baixos níveis de GABA. A pesquisa em curso centra-se em genes que provocam nos ratos sintomas semelhantes aos do autismo, sempre que a sua estrutura ou função é inadequada.
- Gene transportador de serotonina no cromossoma 17 – o transportador de serotonina permite às células nervosas recolher serotonina para que possam comunicar. A serotonina é um neurotransmissor com influência na depressão, no alcoolismo/problemas com a bebida, TOC, e outras distúrbios. A investigação mostra que as pessoas com autismo têm níveis de serotonina acima do normal – oscilando entre 25 a 50 por cento mais elevados do que em pessoas sem autismo. Um alto nível de serotonina pode ter origem em problemas com o transportador da serotonina causados por erros no gene.

Substâncias químicas corporais que podem ter influência no autismo

O corpo produz muitas substâncias químicas que o ajudam a funcionar correctamente. Quando estas substâncias químicas não existem ou são inadequados, é possível que o organismo tenha dificuldades em funcionar correctamente, o que pode resultar em sintomas de autismo ou de outras distúrbios. Os investigadores estão actualmente a tentar desvendar o modo como as substâncias

químicas corporais podem estar associados ao autismo, para que possam descobrir como os genes responsáveis pela produção destas substâncias químicas podem também ter influência. Os investigadores estão também a averiguar se os medicamentos podem regular ou controlar estes químicos, de modo a mante-los em níveis químicos normais. Normalizar os químicos numa pessoa que sofra de pode reduzir os sintomas.

Como mencionado anteriormente, o GABA pode ter influência no autismo e não há dúvida de que a tem no caso da epilepsia. Os níveis dos diferentes tipos de compostos do GABA são anormalmente baixos nas pessoas com autismo. Os investigadores acreditam que estes níveis baixos podem contribuir para o autismo. Nos estudos com ratos, a perturbação do metabolismo do GABA causa convulsões, reacções extremas ao toque e ao som e acções estereotipadas – sintomas comuns também no autismo. A investigação centra-se agora em saber até que ponto os medicamentos usados para tratar estes problemas podem também reduzir alguns dos sintomas do autismo.

Muitas pessoas com autismo apresentam também um desequilíbrio de outro químico cerebral mencionado anteriormente – a serotonina. Os níveis elevados de serotonina ajudam a explicar as dificuldades que as pessoas com autismo sentem na expressão de emoções e em lidar com informação sensorial, como sons, toque, e cheiros. Os investigadores preocupam-se agora em determinar se os medicamentos usados para regular os níveis de serotonina podem melhorar o comportamento das pessoas com autismo. Examinam também os genes que produzem e regulam a serotonina e os seus componentes metabólicos, tentando descobrir alterações ou padrões.

Os investigadores da rede CDEA e os seus colegas que estudam os mecanismos genéticos do autismo esperam que estes estudos revelem a principal causa ou causas do autismo. Os médicos poderiam depois desenvolver um teste para identificar o gene ou genes, permitindo a detecção precoce do autismo e o início da intervenção no período em que a sua eficácia é maior. Em alternativa, os investigadores podem desenvolver medicamentos que modifiquem ou regulem o gene ou genes para ajudar a normalizar os químicos e as funções corporais.

Os investigadores partilham a sua informação e os seus métodos, na tentativa de que outros investigadores possam corroborar as suas conclusões. O facto de muitos investigadores chegarem aos mesmos resultados “confirma” a descoberta. Uma vez confirmada, a descoberta transforma-se num trampolim para outras descobertas. Até à data, no entanto, nem todos os estudos genéticos obtiveram o mesmo resultado. Por isso, é importante desenvolver trabalho adicional. Os cientistas olham também para além dos genes para encontrar factores que possam ter influência no autismo, incluindo causas ambientais. As características ambientais podem afectar a forma como os genes funcionam, o que pode contribuir para os sintomas das . Ao compreenderem melhor as causas genéticas e ambientais do autismo, os cientistas podem entender melhor como tratá-lo e talvez até como preveni-lo. Os médicos e os cientistas continuam a estudar os genes, o ambiente, e as interacções genético-ambientais até decifrarem os mistérios do autismo.

O que reserva o futuro para os estudos dos genes e do autismo?

A palavra...	Pronuncia-se....	E significa...
Citogenético	sitójenético	Estudo dos cromossomas utilizando um método específico que consiste em pintar um cromossoma e examiná-lo depois ao microscópio.
Crise convulsiva	kriz cõvulssiva	Um ataque repentino, geralmente acompanhado de convulsões, como acontece na epilepsia. Os ataques não implicam necessariamente movimento ou agitação, mas podem fazer com que alguém pareça estático ou paralisado.
Cromossoma	krómóssôma	Um dos “pacotes” de genes e outro ADN presentes no núcleo da célula. Os seres humanos têm 23 pares de cromossomas, totalizando 46. Cada progenitor contribui com um cromossoma para cada par e, por isso, as crianças recebem metade dos seus cromossomas das mães e metade dos pais.
Desequilíbrio de ligação	dezikilibrio de ligassão	Uma associação de genes e/ou marcadores que se encontram num cromossoma perto uns dos outros em maior número do que seria previsível. Os genes ligados e os marcadores são geralmente herdados em conjunto.
Epilepsia	ipilepsía	Uma disfunção cerebral em que os aglomerados de células nervosas ou neurónios emitem, por vezes, sinais anormais. Na epilepsia, verifica-se uma perturbação do padrão normal da actividade neuronal, causando sensações, emoções e comportamentos estranhos ou, por vezes, convulsões, espasmos musculares e perda de consciência.
Esclerose tuberosa	eskleróze tuberóza	Uma distúrbio genética rara multissistémica que provoca o crescimento de tumores não-cancerosos no cérebro e em outros órgãos vitais, como os rins, o coração, os olhos, os pulmões e a pele. Normalmente, afecta o sistema nervoso central e resulta numa combinação de sintomas, incluindo convulsões, atraso no desenvolvimento, problemas comportamentais, anomalias de pele e distúrbios do rim.
Estereotipado	estériótípádu	Uma acção que é repetida sem alterações.
Galactosemia	galáktócemía	Uma distúrbio rara, na qual o organismo não consegue processar o açúcar galactose, um derivado do metabolismo do leite. A acumulação de galactose “envenena” o corpo, danificando o fígado, os rins e os olhos ou causando mesmo a morte (se não tratada).
Gémeos dizigóticos	Jémios dizigóticos	Gémeos resultantes da fertilização de dois óvulos separados. Os gémeos dizigóticos partilham cerca de 50 por cento dos genes, como acontece com os irmãos que nascem em alturas diferentes.
Gémeos monozigóticos	jémios monózigóticos	Gémeos formados da divisão do mesmo ovo fertilizado, partilhando assim 100 por cento do seu material genético.
Gene	jene	Segmentos do ADN. Contêm informação para produzir uma proteína específica.
Gene candidato	jene kãdidato	Um gene localizado numa região do cromossoma que se suspeita poder estar envolvido numa distúrbio e cujo produto proteico indicia ser esse o gene em causa.
Genes <i>homeobox</i>	jenes oumiôbóx	Os genes encontrados na maioria dos animais que controlam como e onde se desenvolvem as partes do corpo. De funcionamento precoce, actuam como um realizador de cinema, dizendo aos outros genes quando devem agir e parar na construção do corpo.
genoma	jenôma	Todo o ADN contido num organismo ou numa célula; inclui tanto o ADN e os cromossomas no interior do núcleo, como o ADN no seu exterior.
Hereditário	erditário	Um gene ou traço transmitido de pais para filhos.

Hot spots	ótspótz	Áreas nos cromossomas em que as mutações, a actividade ou a recombinação ocorrem com uma frequência anormalmente elevada.
Mutação	mutassão	Uma mudança estrutural permanente no ADN. Na maioria dos casos, as mudanças do ADN não têm nenhum efeito ou provocam danos, mas algumas mutações aumentam a capacidade sobrevivência de um organismo.
Neurotransmissor	neurótrãmissôr	Uma substância que transmite impulsos nervosos entre células nervosas.
Núcleo	núkliú	A estrutura celular central que alberga cromossomas.
Proteína	próteína	Uma molécula grande constituída por uma ou mais cadeias de aminoácidos. As proteínas são responsáveis por uma multiplicidade de actividades na célula e no organismo.
Replicar	replikar	Descreve uma situação em que muitos estudos que recorrem aos mesmos métodos e percorrem as mesmas etapas obtêm o mesmo resultado, sugerindo que as conclusões são provavelmente válidas.
Serotonina	serutunina	Um neurotransmissor que se encontra especialmente no cérebro, no plasma sanguíneo e na parede do estômago dos mamíferos.
Síndrome de Angelman	sĩdrum de aindjelman	Distúrbio genética provocada pelo funcionamento anormal do gene <i>UBE3A</i> , localizado numa pequena região do cromossoma 15. Os seus sintomas incluem: atraso no desenvolvimento, ausência de fala ou uso mínimo de palavras, perturbações do movimento ou do equilíbrio, frequentemente com marcha atáxica e/ou tremuras dos braços; e qualquer combinação envolvendo riso/sorriso frequente, comportamento aparentemente feliz, personalidade facilmente excitável, incluindo muitas vezes o balançar das mãos, hiperactividade e dificuldades de concentração.
Síndrome de Duane	sĩdrum de dueine	Distúrbio hereditária caracterizada pela incapacidade de um ou ambos os olhos se virarem para o exterior, para além da linha média do olho. Em alguns casos, existe também um défice na motilidade interior do olho (virar em direcção ao nariz).
Síndrome de Prader-Willi	sĩdrume de preider-uili	Uma distúrbio hereditária invulgar caracterizada por atraso mental, diminuição do tônus muscular, baixa estatura, instabilidade emocional e um apetite insaciável que pode conduzir a obesidade mórbida. É provocada por uma parte em falta do cromossoma 15 herdado do pai.
Síndrome de Rett	sĩdrume de rett	Tem maioritariamente origem em mutações no gene <i>MECP2</i> do cromossoma X e ocorre quase exclusivamente em raparigas. Após um desenvolvimento aparentemente normal, as raparigas afectadas apresentam problemas de linguagem, aprendizagem, coordenação e outras funções cerebrais.
Síndrome do X Frágil	sĩdrum do xis frájil	A forma mais comum de atraso mental hereditário. A distúrbio é causada por uma mutação num único gene, o gene <i>FMR1</i> no cromossoma X, podendo ser transmitida de geração em geração. Os sintomas ocorrem porque o gene mutado não consegue produzir uma proteína necessária às células em quantidade suficiente, especialmente às células do cérebro, de modo que se possam desenvolver e funcionar normalmente.
Susceptibilidade	suscetibilidade	O estado de se encontrar predisposto para ou sensível a, ou a ausência de capacidade para resistir às manifestações de algo (tal com um patógeno, distúrbios familiares ou um medicamento); uma pessoa que é susceptível tem maior probabilidade de apresentar sintomas de uma distúrbio.
Transtorno obsessivo-compulsivo	trãstôrnu obcecivu cõpulssivu	Um transtorno caracterizado por pensamentos recorrentes e indesejáveis (obsessões) e/ou comportamentos repetitivos ou uma necessidade premente de executar "rituais" (convulsões).

Referências

1. Folstein & Rutter, 1977; Bailey, et al, 1995; Smalley, et al, 1988, citado em Ingram, 2000.
2. Steffenburg, et al, 1989, citado em Muhle, 2004.
3. Gillberg, et al, 2000; Chakrabarti, et al, 2001; Chudley, et al, 1998, citado em Muhle 2004.
4. Landa, et al, 1991; Landa, et al, 1992; Volkmar, et al, 1998; MacLean, et al, 1999, citado em Ingram, 2000.
5. Gillberg. (1998). Chromosomal disorders and autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28:415-425.
6. IMGSAC. (1998). A full genome screen for autism with evidence for linkage to a region of chromosome 7q. *Human Molecular Genetics*, 7:571-578
7. Collaborative Linkage Study of Autism (1999). An autosomal genomic screen for autism. *American Journal of Medical Genetics*, 88:609-615; and International Molecular Genetic Study of Autism Consortium (2001). A genomewide screen for autism: Strong evidence for linkage to chromosomes 2q, 7q, and 16p. *American Journal of Human Genetics*, 69:570-581.
8. IMGSAC. (2001). Further characterization of autism susceptibility locus *AUTS1* on chromosome 7q. *Human Molecular Genetics*, 10(9):973-982.
9. Muhle, et al. (2004). The Genetics of Autism. *Pediatrics*, 113(5): e472-e486.
10. Ingram JL, Stodgell CJ, Hyman SL, Figlewicz DA, Weitkamp LR, and Rodier PM. (2000). Discovery of allelic variants of *HOXA1* and *HOXB1*: genetic susceptibility to autism spectrum disorders. *Teratology*, 62:393-405.
11. Conciatori, et al. (2004). Association between the *HOXA1* A218G polymorphism and increased head circumference in patients with autism. *Journal of Biological Psychiatry*, 55: 413-419.
12. Stodgell, et al. (2004). Association of *HOXD1* and *GBX2* allelic variants with autism spectrum disorders. Presented at the CDEA/STAART Annual Scientific Meeting.
13. Cantor, et al. (2005). Replication of autism linkage: Fine mapping DEAK at 17q21. *American Journal of Human Genetics*, 76: 1050-1056.

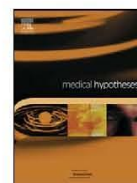
O NICHD gostaria de agradecer a Fred Volkmar, M.D., e Ed Cook, M.D, pelo apoio prestado na elaboração deste folheto informativo

8.3. Anexo III – Texto de Partida – «Serotonin, pregnancy and increased autism prevalence: Is there a link»?



Contents lists available at ScienceDirect

Medical Hypotheses

journal homepage: www.elsevier.com/locate/mehy

Serotonin, pregnancy and increased autism prevalence: Is there a link?

Nouchine Hadjikhani*

MGH/MIT/HMS Martinos Center for Biomedical Imaging, Charlestown, USA
Brain Mind Institute, EPFL Lausanne, Switzerland

ARTICLE INFO

Article history:

Received 9 November 2009

Accepted 16 November 2009

Available online xxxx

SUMMARY

The prevalence of autism, a neurodevelopmental condition resulting from genetic and environmental causes, has increased dramatically during the last decade. Among the potential environmental factors, hyperserotonemia during pregnancy and its effect on brain development could be playing a role in this prevalence raise. In the rodent model developed by Whitaker-Azmitia and colleagues, hyperserotonemia during fetal development results in a dysfunction of the hypothalamo–pituitary axis, affecting the amygdala as well as pro-social hormone oxytocin regulation.

Dysfunction of the amygdala and abnormal oxytocin levels may underlie many clinical features of ASD.

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) are the most widely used class of antidepressants drugs, and they are not contraindicated during pregnancy. In this paper, we hypothesize that increased serotonemia during pregnancy, including due to SSRI intake, could be one of the causes of the raising prevalence in autism. If our hypothesis is confirmed, it will not only shed light on one of the possible reason for autism prevalence, but also offer new preventive and treatment options.

© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Autism spectrum disorder (ASD) is a behaviorally defined neurodevelopmental disorder affecting as many as 1 in 150 children prevention [1], or even 1:91 according to the latest report of National Survey of Children's Health [2]. Its defining features include mild to severe impairments in communication and reciprocal social interaction, as well as repetitive and stereotyped behaviors.

Reports of autism prevalence have increased dramatically during the past decade. This may be partly due to increased awareness of ASD resulting in more diagnoses being made, but also to environmental factors [3,4]. Not much is known yet on the possible effect of certain drugs, food or environmental conditions on ASD progression.

DHS model of autism

There is evidence that *otr* (coding for oxytocin, OT) and *avpr* (coding for vasopressin) genes may be abnormal in some ASD individuals (for review, see [5]). However, decreased levels of OT could also be the consequence of abnormal levels of serotonin (5HT) during brain development.

The developmental hyperserotonemia (DHS) model of autism was first hypothesized by Patricia Whitaker-Azmitia (reviewed in

[6]), who based her theory on the observation that high levels of serotonin is seen in the blood of a third of ASD children.

Hyperserotonemia is indeed the most consistent neurochemical change in autism [7–11]. Hyperserotonemia is also found in first-degree relatives [12] and is associated with recurrence risk of autism within families [13–15].

It is important to keep in mind that in the mature brain, blood levels of serotonin are not an indicator of brain serotonin, because (1) serotonin does not cross the mature blood brain barrier (BBB) and (2) the synthetic enzyme tryptophan hydroxylase is different in the brain and in the periphery [16]. However, the immature BBB allows the passage of 5HT and in infants, the BBB becomes impermeable to serotonin at only 2 years of age.

The DHS model states that at early stages of development, when the BBB is not fully formed, high levels of maternal blood serotonin could enter the brain of the developing fetus and cause loss of 5HT terminals through negative feedback (Fig. 1).

Developmental hyperserotonemia was mimicked in the rat from gestational day 12 to postnatal day 20 [6]. Changes were observed: (1) in columnar development in cortex (also seen in humans with ASD [17]), (2) in 5HT receptors and (3) in the behavior of rats, that exhibited 'autistic-like' traits. In addition, changes were found (4) in the amygdala, with an increase of CGRP (also seen in ASD [18]), and (5) in the paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVN), with as a consequence decreased OT levels (also seen in ASD [19,20]). Both changes in the amygdala and the PVN could result from loss of 5HT innervation. Recently more evidence has been produced supporting the DHS model, showing

* Address: EPFL SV BMI AAB 133, Station 15, CH-1015 Lausanne, Switzerland.
Tel.: +41 216931807; fax: +1 5303094973.

E-mail address: nouchine@nmr.mgh.harvard.edu

that pups, similarly to ASD children, exhibit increased tendency to seizures, are less social, and show fewer olfactory-based social interactions [21].

In the human brain, serotonergic neurons appear at five weeks of gestation [22]. Serotonin fibers grow continuously prenatally, and brain serotonin levels increase until a peak is reached at about 2 years of age, after which they decline until adult levels are reached, which represent 50% of the peak values (reviewed in [6]).

Serotonin exerts a negative feedback on the development of serotonin neurons, mediated by 5HT_{1A} receptors [23]. Serotonin terminals innervate both the central nucleus of the amygdala and the paraventricular nucleus of the hypothalamus, and the release of CGRP and OT is mediated by 5HT_{1a} and 5HT₂ receptors [24].

Increased serotonin during pregnancy

In humans, increased levels of serotonin during pregnancy could have several distinct etiologies, including increased internal release, increased intake and decreased metabolism. As mentioned above, it is known that first-degree relative hyperserotonemia increases the risk of autism [13–15].

Drugs that release 5HT, such as cocaine, have been shown to dramatically increase the prevalence of autism, with 11.4% of children exposed in utero being affected [25]. However, in the light of recent prevalence increases, can we think of another substance that was newly introduced and could be playing a role?

SSRIs and autism – is there a link?

Prozac was introduced in the USA in 1987. SSRIs are the third most prescribed antidepressant [26], with over 22.2 million prescriptions in the US in 2007. SSRIs are not contraindicated during pregnancy, and as high as 2.3% of mothers report using SSRIs from one month before to 3 months after conception [27–29].

Several studies have examined the teratogenic effects of SSRIs [30,31], and some have concluded to an association with slightly increased risks of cardiac abnormalities. Those studies examined the potential effects of SSRI exposure in utero on the presence of fetal malformation, and the effect of withdrawal syndrome after birth. However, they did not address the long-term effect of SSRI exposure on cognition and, to our knowledge, no study has so far explored the presence of a correlation between SSRIs intake and autism prevalence. SSRIs remain the treatment of choice of depression during pregnancy.

Borue et al. [32], recently reviewed the possible effects of SSRIs on cognitive development in rodents, and have shown that administration of SSRIs during a key developmental window creates changes in brain circuitry and maladaptive behaviors that persist into adulthood, including increased anxiety, aggression and depression.

Epidemiological data may shed some light on a putative connection between SSRIs and autism. In 2007, Utah was the state with the highest rate of depression in the USA [33], and Utah is number one in prescription for depression. In 2009, a study published by the US Center for Disease Control and Prevention revealed that Utah has the third highest rate among 14 states examined, with prevalence rates 12% higher than national averages, and that increased twentyfold in 20 years. While no causality can be drawn from these epidemiological observations, and while we are lacking specific data on the prevalence of SSRI intake by pregnant women in Utah, the coincidence of highest SSRI intake and top ten autism rates in the same state, given what we have learned from the rodent model, certainly warrants further investigation.

Other factors can be suspected, including high tryptophan containing food intake. Tryptophan is present in dietary supplements, but also in many different foods like soybeans, turkey and chocolate.

Evidence supporting the DHS model of autism

In line with the DHS model, decreased levels/activity of serotonin have been described in ASD brains: PET studies have revealed decreased activity of radiolabeled serotonin in the frontal cortex and thalamus [34] and decreased serotonin synthesis [35] in autistic children, and a recent SPECT study has shown lowered serotonin binding potential in several brain areas in Asperger individuals, including the superior temporal cortex [36].

In addition, it is known that drugs that increase serotonin availability in the brain can be therapeutically helpful in ASD [37], and that tryptophan depletion worsens autistic symptomatology [38]. Tryptophan depletion has also recently been shown to disrupt emotion processing in healthy controls [39].

Noteworthy, both thalidomide and valproic acid exposure, commonly used in animal models of autism, produce hyperserotonemia [40] and alter serotonergic neurons [41].

Effects of hyperserotonemia on oxytocin

Oxytocin (OT) is a neuropeptide produced in the magnocellular neurosecretory cells in the supraoptic nucleus and the paraventricular nucleus (PVN) of the hypothalamus. It is released into the blood from the posterior lobe of the hypophysis, as well as directly from the perikarya, dendrites or axon collaterals of magnocellular neurons. OT fibers have endings in a variety of different brain areas, including the thalamus, the hippocampus, the amygdala, the pineal gland and the cerebellum [42].

OT is involved in many aspects of mammalian social behavior, including social recognition and anxiety [43]. OT KO mice have reduced social recognition, and central OT administration into the amygdala restores social cognition [44]. Rodents with abnormal OT have been proposed as potential animal models for autism [45–47].

In the DHS model, a loss of OT-containing cells in the hypothalamus as well as a loss of OT projections towards the amygdala is associated with an abnormal social behavior [6].

In humans, OT regulates social interactions, social cognition, social behavior and fear [5,48–51]. In particular, in healthy controls OT increases gaze to the eye region of the face [52], and attenuates amygdala response to emotional faces regardless of valence [53]. Intranasal administration of OT specifically improves recognition memory for faces, but not for non-social stimuli in healthy humans [54]. Studies done in ASD children have shown decreased plasma OT [19,20].

Effects of hyperserotonemia on the amygdala

The amygdala plays an important role in the perception of emotion, and there are indications from several neuropathology, lesion and neuroimaging studies that it plays a role in the social cognition deficits in autism. Altered connections between the amygdala and other components of the emotional processing network could lead to an aberrant emotional response. Several anatomical studies have found abnormalities in the amygdala of autistic subjects, although their results do not allow any conclusion regarding an increase or a decrease of amygdala volume in autism [55–61]. Cell packing density has been described as abnormal [55]. In addition, a number of functional studies have reported abnormal amygdala

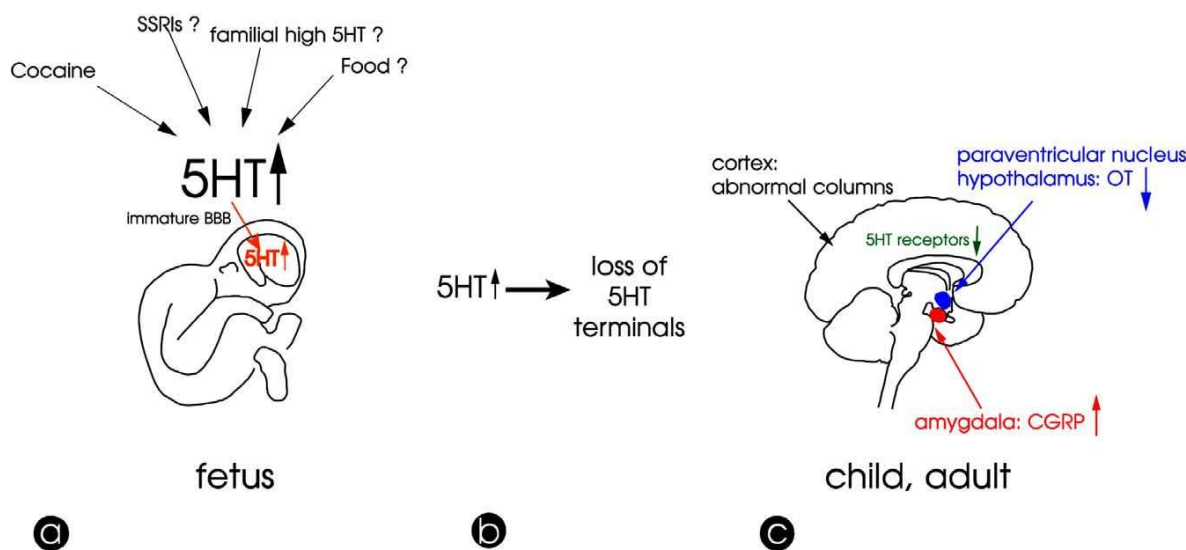


Fig. 1. Developmental hyperserotonemia model of autism [6]. Panel A: during gestation, the blood brain barrier is still permeable to 5HT. An increase in the maternal blood of 5HT could be caused by several factors: Cocaine [25]; constitutive high HT level [12]; food-related 5HT intake, SSRIs intake [32]. Increased maternal plasma 5HT results in increased 5HT in the fetal brain. Panel B: Increased 5HT in the fetal brain provokes a loss of 5HT terminals through a negative feedback mechanism. Panel C: As a consequence, in the developed brain we can observe an abnormal cortical columnar architecture, decreased oxytocin production from the hypothalamus, and increased production of calcitonin-gene related peptide (CGRP) in the amygdala.

activation (e.g. [62,63] and some have proposed that the amygdala may play a pivotal role in autism [64].

Calcitonin-gene related peptide (CGRP) projections to the amygdala are involved in conditioned response to acoustic and somatosensory stimuli and play a role in fear conditioning [65], and an increase in CGRP increases fear responding (Fig. 1).

Significance

The dramatic rise in autism prevalence may not only be due to an increased awareness and broader definition, but also to some factors in the environment. Among these factors, an elevated level of serotonin during pregnancy could play an adverse role in brain development. Elevated serotonin could be caused by intake of drugs elevating serotonin levels, and by the consumption of foods rich in serotonin. If our hypotheses are confirmed, our data would have consequences not only in our understanding of the pathophysiology of autism, but also in the development of preventive actions meant to limit the amount of serotonin intake during pregnancy. In addition, if further studies are consistent with a dysfunctional oxytocin production in the brain of ASD individuals, they will open the way for new therapeutic approaches based on oxytocin administration.

Conflicts of interest statement

None declared.

Acknowledgments

This work was supported by the Swiss National Foundation Grant PP00B-110741 to NH.

References

- [1] US CDCa P. Prevalence of autism spectrum disorders: autism and developmental disabilities monitoring network. Surveillance Summaries, MMWR 2007;56:1–40.
- [2] Kogan MD, Blumberg SJ, Schieve LA, Boyle CA, Perrin JM, Ghandour RM, et al. Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. *Pediatrics* 2009.
- [3] Rutter M. Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. *Acta Paediatr* 2005;94:2–15.
- [4] Rutter M. Aetiology of autism: findings and questions. *J Intellect Disabil Res* 2005;49:231–8.
- [5] Heinrichs M, von Dawans B, Domes G. Oxytocin, vasopressin and human social behavior. *Front Neuroendocrinol* 2009.
- [6] Whitaker-Azmitia PM. Behavioral and cellular consequences of increasing serotonergic activity during brain development: a role in autism? *Int J Dev Neurosci* 2005;23:75–83.
- [7] Cook Jr EH, Arora RC, Anderson GM, Berry-Kravis EM, Yan SY, Yeoh HC, et al. Platelet serotonin studies in hyperserotonemic relatives of children with autistic disorder. *Life Sci* 1993;52:2005–15.
- [8] Anderson GM, Horne WC, Chatterjee D, Cohen DJ. The hyperserotonemia of autism. *Ann NY Acad Sci* 1990;600:331–40. discussion 341–332.
- [9] McBride PA, Anderson GM, Hertzog ME, Snow ME, Thompson SM, Khait VD, et al. Effects of diagnosis, race, and puberty on platelet serotonin levels in autism and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:767–76.
- [10] Singh VK, Singh EA, Warren RP. Hyperserotonemia and serotonin receptor antibodies in children with autism but not mental retardation. *Biol Psychiatry* 1997;41:753–5.
- [11] Schain RJ, Freedman DX. Studies on 5-hydroxyindole metabolism in autistic and other mentally retarded children. *J Pediatr* 1961;58:315–20.
- [12] Cross S, Kim SJ, Weiss LA, Delahanty RJ, Sutcliffe JS, Leventhal BL, et al. Molecular genetics of the platelet serotonin system in first-degree relatives of patients with autism. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:353–60.
- [13] Abramson RK, Wright HH, Carpenter R, Brennan W, Lumpuy O, Cole E, et al. Elevated blood serotonin in autistic probands and their first-degree relatives. *J Autism Dev Disord* 1989;19:397–407.
- [14] Cook Jr EH, Leventhal BL, Heller W, Metz J, Wainwright M, Freedman DX. Autistic children and their first-degree relatives: relationships between serotonin and norepinephrine levels and intelligence. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1990;2:268–74.
- [15] Piven J, Tsai GC, Nehme E, Coyle JT, Chase GA, Folstein SE. Platelet serotonin: a possible marker for familial autism. *J Autism Dev Disord* 1991;21:51–9.
- [16] Veenstra-VanderWeele J, Cook Jr EH. Knockout mouse points to second form of tryptophan hydroxylase. *Mol Interv* 2003;3:72–5. 50.
- [17] Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology* 2002;58:428–32.
- [18] Nelson KB, Grether JK, Croen LA, Dambrosia JM, Dickens BF, Jelliffe LL, et al. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. *Ann Neurol* 2001;49:597–606.
- [19] Green I, Fein D, Modahl C, Feinstein C, Waterhouse L, Morris M. Oxytocin and autistic disorder: alterations in peptide forms. *Biol Psychiatry* 2001;50:609–13.

Please cite this article in press as: Hadjikhani N. Serotonin, pregnancy and increased autism prevalence: Is there a link?. *Med Hypotheses* (2009), doi:10.1016/j.mehy.2009.11.015

- [20] Modahl C, Green L, Fein D, Morris M, Waterhouse L, Feinstein C, et al. Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry* 1998;43:270–7.
- [21] McNamara JM, Borella AW, Bialowas LA, Whitaker-Azmitia PM. Further studies in the developmental hyperserotonemia model (DHS) of autism: social, behavioral and peptide changes. *Brain Res* 2008;1189:203–14.
- [22] Sundstrom E, Kolare S, Souverbie F, Samuelsson EB, Pschera H, Lunell NO, et al. Neurochemical differentiation of human bulbospinal monoaminergic neurons during the first trimester. *Brain Res Dev Brain Res* 1993;75:1–12.
- [23] Whitaker-Azmitia PM, Azmitia EC. Autoregulation of fetal serotonergic neuronal development: role of high affinity serotonin receptors. *Neurosci Lett* 1986;67:307–12.
- [24] Jorgensen H, Kjaer A, Knigge U, Moller M, Warberg J. Serotonin stimulates hypothalamic mRNA expression and local release of neurohypophysial peptides. *J Neuroendocrinol* 2003;15:564–71.
- [25] Davis E, Fennoy I, Laraque D, Kanen N, Brown G, Mitchell J. Autism and developmental abnormalities in children with perinatal cocaine exposure. *J Natl Med Assoc* 1992;84:315–9.
- [26] Mann JJ. The medical management of depression. *The New England journal of medicine* 2005;353:1819–34.
- [27] Reefhuis J, Rasmussen SA, Friedman JM. Selective serotonin-reuptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *New Engl J Med* 2006;354:2188–90. author reply.
- [28] Alwan S, Friedman JM. Safety of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *CNS Drugs* 2009;23:493–509.
- [29] Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *New Engl J Med* 2007;356:2684–92.
- [30] Laine K, Heikkinen T, Ekblad U, Kero P. Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:720–6.
- [31] Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, Feldkamp M, Pinelli M, Sihn S, et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 1993;269:2246–8.
- [32] Borue X, Chen J, Condron BG. Developmental effects of SSRIs: lessons learned from animal studies. *Int J Dev Neurosci* 2007;25:341–7.
- [33] M.H. America, Ranking America's mental health: an analysis of depression across the states. Washington; 2007.
- [34] Chugani DC, Muzik O, Behen M, Rothermel R, Janisse JJ, Lee J, et al. Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Ann Neurol* 1999;45:287–95.
- [35] Chugani DC, Muzik O, Rothermel R, Behen M, Chakraborty P, Mangner T, et al. Altered serotonin synthesis in the dentatohalamocortical pathway in autistic boys. *Ann Neurol* 1997;42:666–9.
- [36] Murphy DG, Daly E, Schmitz N, Toal F, Murphy K, Curran S, et al. Cortical serotonin 5-HT_{2A} receptor binding and social communication in adults with Asperger's syndrome: an in vivo SPECT study. *Am J Psychiatry* 2006;163:934–6.
- [37] West L, Brunssen SH, Waldrop J. Review of the evidence for treatment of children with autism with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Spec Pediatr Nurs* 2009;14:183–91.
- [38] McDougle CJ, Naylor ST, Goodman WK, Volkmar FR, Cohen DJ, Price LH. Acute tryptophan depletion in autistic disorder: a controlled case study. *Biol Psychiatry* 1993;33:547–50.
- [39] Williams JH, Perrett DI, Waiter GD, Peckey S. Differential effects of tryptophan depletion on emotion processing according to face direction. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2007;2:264–73.
- [40] Narita N, Kato M, Tazoe M, Miyazaki K, Narita M, Okado N. Increased monoamine concentration in the brain and blood of fetal thalidomide- and valproic acid-exposed rat: putative animal models for autism. *Pediatr Res* 2002;52:576–9.
- [41] Miyazaki K, Narita N, Narita M. Maternal administration of thalidomide or valproic acid causes abnormal serotonergic neurons in the offspring: implication for pathogenesis of autism. *Int J Dev Neurosci* 2005;23:287–97.
- [42] Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function and regulation. *Physiol Rev* 2001;81:629–83.
- [43] Ferguson JN, Young LJ, Insel TR. The neuroendocrine basis of social recognition. *Front Neuroendocrinol* 2002;23:200–24.
- [44] Winslow JT, Insel TR. The social deficits of the oxytocin knockout mouse. *Neuropeptides* 2002;36:221–9.
- [45] Carter CS. Sex differences in oxytocin and vasopressin: implications for autism spectrum disorders. *Behav Brain Res* 2007;176:170–86.
- [46] Lim MM, Bielsky IF, Young LJ. Neuropeptides and the social brain: potential rodent models of autism. *Int J Dev Neurosci* 2005;23:235–43.
- [47] Hammock EA, Young LJ. Oxytocin, vasopressin and pair bonding: implications for autism. *Phil Trans Roy Soc London* 2006;361:2187–98.
- [48] Israel S, Lerer E, Shalev I, Uzelevsky F, Riebold M, Laiba E, et al. The oxytocin receptor (OXTR) contributes to prosocial fund allocations in the dictator game and the social value orientations task. *PLoS One* 2009;4:e5535.
- [49] Heinrichs M, Domes G. Neuropeptides and social behaviour: effects of oxytocin and vasopressin in humans. *Prog Brain Res* 2008;170:337–50.
- [50] Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz SC. Oxytocin improves "mind-reading" in humans. *Biol Psychiatry* 2007;61:731–3.
- [51] Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, et al. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci* 2005;25:11489–93.
- [52] Guastella AJ, Mitchell PB, Dadds MR. Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biol Psychiatry* 2008;63:3–5.
- [53] Domes G, Heinrichs M, Glascher J, Buchel C, Braus DF, Herpertz SC. Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biol Psychiatry* 2007;62:1187–90.
- [54] Rimmele U, Hediger K, Heinrichs M, Klaver P. Oxytocin makes a face in memory familiar. *J Neurosci* 2009;29:38–42.
- [55] Bauman M, Kemper TL. Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology* 1985;35:866–74.
- [56] Abell F, Krams M, Ashburner J, Passingham R, Friston K, Frackowiak R, et al. Neuroreport 1999;10:1647–51.
- [57] Howard MA, Cowell PE, Boucher J, Brooks P, Mayes A, Farrant A, et al. Convergent neuroanatomical and behavioural evidence of an amygdala hypothesis of autism. *Neuroreport* 2000;11:2931–5.
- [58] Aylward EH, Minshew NJ, Goldstein G, Honeycutt NA, Augustine AM, Yates KO, et al. MRI volumes of amygdala and hippocampus in non-mentally retarded autistic adolescents and adults. *Neurology* 1999;53:2145–50.
- [59] Pierce K, Muller RA, Ambrose J, Allen G, Courchesne E. Face processing occurs outside the fusiform 'face area' in autism: evidence from functional MRI. *Brain* 2001;124:2059–73.
- [60] Naciewicz BM, Dalton KM, Johnstone T, Long MT, McAuliff EM, Oakes TR, et al. Amygdala volume and nonverbal social impairment in adolescent and adult males with autism. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1417–28.
- [61] Schumann CM, Amaral DG. Stereological analysis of amygdala neuron number in autism. *J Neurosci* 2006;26:7674–9.
- [62] Baron-Cohen S, Ring HA, Wheelwright S, Bullmore ET, Brammer MJ, Simmons A, et al. Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *Eur J Neurosci* 1999;11:1891–8.
- [63] Adolphs R, Sears L, Piven J. Abnormal processing of social information from faces in autism. *J Cogn Neurosci* 2001;13:232–40.
- [64] Baron-Cohen S, Ring HA, Bullmore ET, Wheelwright S, Ashwin C, Williams SC. The amygdala theory of autism. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:355–64.
- [65] Kocorowski LH, Helmstetter FJ. Calcitonin gene-related peptide released within the amygdala is involved in Pavlovian auditory fear conditioning. *Neurobiol Learn Mem* 2001;75:149–63.

8.4. Anexo IV – Texto de Chegada – «Serotonina, gravidez e prevalência elevada do autismo: existe alguma relação?»

Serotonina, gravidez e prevalência elevada do autismo: existe alguma relação?

Nouchine Hadjikhani *

MGH/MIT/HMS Martinos Center for Biomedical Imaging, Charlestown, USA

Brain Mind Institute, EPFL Lausanne, Switzerland

INFORMAÇÃO DO ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido 9 November 2009

Aceite 16 November 2009

Disponível online xxxx

SUMÁRIO

A prevalência do autismo, um distúrbio do desenvolvimento neurológico que resulta de causas genéticas e , aumentou drasticamente na última década. Entre os potenciais factores ambientais, a hiperserotonemia durante a gravidez e o seu efeito no desenvolvimento cerebral podem ter influência neste aumento de prevalência. Na experiência com roedores, desenvolvida por Whitaker-Azmitia e colegas, a hiperserotonemia no decurso do desenvolvimento fetal resulta numa disfunção do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal que afecta a amígdala, assim como a regulação da hormona pro-social ocitocina.

A disfunção da amígdala e os níveis anormais da ocitocina podem explicar muitas características clínicas das DEA. Os inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS) são a classe de fármacos antidepressivos mais utilizada, não sendo contra-indicados durante a gravidez. Neste artigo, apresenta-se a hipótese de que a serotonemia elevada durante a gravidez, nomeadamente devida à ingestão de ISRS, pode ser uma das causas da crescente prevalência do autismo. Se esta hipótese vier a ser confirmada, poderá não só ajudar a esclarecer uma das razões possíveis para a prevalência do autismo, mas também possibilitar novas opções de prevenção e tratamento.

Introdução

As perturbações do espectro do autismo (DEA) são distúrbios do desenvolvimento neurológico

comportamentalmente definidas, chegando a afectar 1 criança em 150 [1], de acordo com dados de prevenção, ou mesmo 1 em 91, segundo o último relatório do Inquérito Nacional de Saúde Infantil [2]. Os seus traços característicos incluem dificuldades ligeiras a graves de comunicação e de interacção social recíproca, assim como comportamentos repetitivos e estereotipados.

Os relatos da incidência do autismo aumentaram drasticamente no decurso da última década, o que pode, em parte, dever-se a uma cada vez maior sensibilização para as DEA, contribuindo para que mais casos sejam diagnosticados, mas também a factores ambientais. [3,4]. Ainda não se conhece muito sobre os possíveis efeitos de certos medicamentos, alimentos ou condições ambientais na evolução das DEA.

O modelo de autismo DHS

Existem provas de que os genes *otr* (código para ocitocina, OT) e *avpr* (código para vasopressina) podem apresentar anomalias em indivíduos com DEA (para uma revisão, ver [5]). Contudo, níveis baixos de OT podem também ser consequência de níveis anormais de serotonina (5TH) durante o desenvolvimento cerebral..

O modelo do autismo da hiperserotonemia do desenvolvimento do autismo (DHS) foi primeiramente sugerido por Patricia Whitaker-Azmitia (ver reviewed em [6]), que baseou a sua teoria na observação dos altos níveis de

serotonina presentes no sangue de um terço das crianças com DEA.

A hiperserotonemia constitui, com efeito, a mudança neuroquímica mais frequente no autismo [7-11]. A hiperserotonemia encontra-se também em familiares de primeiro grau [12] e tem sido associada a um maior risco de recorrência familiar de autismo. [13-15].

É importante ter em mente que, no cérebro adulto, os níveis de serotonina no sangue não são um indicador da serotonina cerebral, porque (1) a serotonina não passa através da barreira hematoencefálica (BHE) (2) a didroxilase da enzima sintética triptófano é diferente no cérebro e na periferia [16]. No entanto, a BHE imatura permite a passagem do 5 HT e, nas crianças, torna-se impermeável à serotonina logo aos 2 anos de idade.

O modelo DHS defende que, nos estádios iniciais de desenvolvimento, quando a BHE ainda não se encontra completamente formada, podem entrar níveis elevados de serotonina do sangue materno no cérebro do feto em gestação e provocar a perda dos receptores 5HT através de feedback negativo. (fig.1).

A hiperserotonemia de desenvolvimento foi replicada no rato desde o dia 12 da gestação até ao dia 20 pós-parto [6]. Registaram-se algumas mudanças: (1) no desenvolvimento colunar do córtex (também presente nos indivíduos com DEA [17]), (2) nos receptores 5HT e (3) no comportamento dos ratos, que exibiram traços semelhantes aos do autismo. Além disso, foram encontradas alterações (4) na amígdala, com um aumento do CGRP (também presente nas DEA [18],) e [5] no núcleo paraventricular do hipotálamo (NPV), com a

consequente diminuição dos níveis de OT (também presente nas [19,20]). Tanto as alterações na amígdala, como no NPV podem resultar da perda da inervação do receptor 5HT. Recentemente, surgiram mais provas que confirmam o modelo DHS, mostrando que as focas, à semelhança do que acontece com as crianças com , apresentam maior tendência para convulsões, são menos sociáveis, e revelam uma menor interacção social com base no olfacto [21].

No cérebro humano, os neurónios serotoninérgicos aparecem às cinco semanas de gestação. [22]. As fibras de serotoninérgicas crescem continuamente no período pré-natal e os níveis de serotonina cerebral aumentam, até se atingir um ponto máximo por volta dos dois anos de idade, a partir do qual começam a diminuir, até serem atingidos os níveis de adulto que representam 50% dos valores máximos (reviewed em [6]).

A serotonina exerce uma feedback negativo no desenvolvimento dos neurónios da serotonina, mediados pelos receptores 5HT1A [23]. Os terminais de serotonina fazem a inervação tanto do núcleo central da amígdala, como do núcleo paraventricular do hipotálamo, e a libertação do CGRP e da OT é mediada pelos receptores 5HT1A e 5HT2 [24].

Aumento da serotonina durante a gravidez

Nos seres humanos, os níveis elevados de serotonina durante a gravidez podem ter etiologias distintas, incluindo um aumento da libertação interna, um aumento da ingestão e uma diminuição do metabolismo. Como se mencionou antes, sabe-se que a hiperserotonemia entre parentes de primeiro grau aumenta o risco de autismo [13-15].

Demonstrou-se que as drogas que libertam 5HT, como a cocaína, aumentam drasticamente a prevalência do autismo, com 11,4% das crianças expostas *in utero* a serem afectadas [25]. Contudo, à luz do aumento recente da prevalência, poder-se-á pensar numa outra substância recentemente introduzida que possa ter alguma influência?

Os ISRS e o autismo – existe uma relação?

O Prozac foi introduzido nos EUA em 1987. Os ISRS são os terceiros antidepressivos mais receitados [26], com mais de 22,2 milhões de prescrições passadas nos EUA, em 2007. Os ISRS não estão contra-indicados durante a gravidez e mais de 2,3% das mães referem ter tomado ISRS desde um mês antes da gravidez até 3 meses após a concepção [27-29].

Vários estudos analisaram os efeitos teratogénicos dos ISRS [30,31] e alguns concluíram estarem associados a um ligeiro aumento do risco de anomalias cardíacas. Estes estudos examinaram os efeitos potenciais da exposição aos ISRS *in utero*, em caso de malformação fetal, e o efeito da síndrome de abstinência após o nascimento. Contudo, não investigaram os efeitos da exposição aos ISRS a longo prazo na cognição e, tanto quanto sabemos, nenhum estudo explorou até agora a existência de uma correlação entre a ingestão de ISRS e a prevalência do autismo. Os ISRS continuam a ser o tratamento de eleição para a depressão durante a gravidez.

Borue et al. [32] reviram recentemente os efeitos possíveis dos ISRS no desenvolvimento cognitivo dos roedores e demonstraram que a sua administração durante uma janela de desenvolvimento fundamental provoca alterações nos circuitos cerebrais e comportamentos desajustados que

persistem até à fase adulta, incluindo ansiedade elevada, agressividade e depressão.

Os dados epidemiológicos podem ajudar a esclarecer uma suposta relação entre os ISRS e o autismo. Em 2007, o Utah foi o estado com a taxa mais elevada de depressão nos EUA [33] e é o que ocupa o primeiro lugar na prescrição de medicamentos para a depressão. Em 2009, um estudo publicado pelo Centro Americano para o Controlo e Prevenção da Distúrbio revelou que o Utah tem, de entre os 14 estados analisados, a terceira taxa mais alta, com índices de prevalência 12% mais elevados do que as médias nacionais, tendo aumentado vinte vezes num período de 20 anos. Ainda que nenhuma causalidade possa estabelecer-se com base nestas observações epidemiológicas, e embora não disponhamos de informação específica sobre a prevalência da ingestão de ISRS por mulheres grávidas no Utah, a coincidência de, no mesmo estado, se verificar a ingestão mais elevada de ISRS e de ele figurar entre os dez com taxas mais elevadas de autismo, recomendam que, em função do que se aprendeu com o modelo experimental com roedores, se desenvolva investigação adicional.

Pode suspeitar-se de outros factores, incluindo o alto teor de triptófano ingerido por via alimentar. O triptófano está presente nos suplementos alimentares, mas também em diferentes alimentos, como a soja, o peru e o chocolate.

Provas que apoiam o modelo do autismo DHS

Em consonância com o modelo DHS, têm sido descritos baixos níveis/baixa actividade da serotonina nos cérebros com DEA. Estudos de PET revelaram diminuição da actividade da serotonina radiomarcada no córtex frontal e no tálamo [34] e diminuição da síntese de serotonina [35] em crianças com autismo e um estudo SPETC recente mostrou uma diminuição da capacidade de ligação da serotonina em várias áreas cerebrais em indivíduos com síndrome de Asperger, incluindo o córtex temporal superior [36].

Além disso, sabe-se que os medicamentos que aumentam a disponibilidade de serotonina no cérebro podem ser um auxiliar terapêutico nas DEA [37] e que a diminuição de triptófano agrava a sintomatologia autista [38]. Recentemente, demonstrou-se também que a diminuição de triptófano interfere com o processamento das emoções em indivíduos saudáveis de um grupo de controlo [39].

De notar que tanto a exposição à talidomida, como ao ácido valpróico, frequentemente usados em testes experimentais de autismo com animais, produzem hiperserotonemia [40] e alteram os neurónios serotoninérgicos [41].

Efeitos da hiperserotonina na ocitocina

A ocitocina (OT) é um nanopeptídeo produzido nas células neurosecretoras no núcleo supraóptico e no núcleo paraventricular (NPV) do hipotálamo. É libertada para o sangue a partir do lobo posterior da hipófise, assim como directamente da pericaria, dos dendritos ou axónios colaterais dos neurónios magnocelulares. As fibras de OT têm terminações numa multiplicidade de áreas cerebrais, incluindo o tálamo, o hipocampo, a amígdala, a glândula pineal e o cerebelo [42].

A OT está relacionada com muitos aspectos do comportamento social dos mamíferos, incluindo o reconhecimento social e ansiedade [43]. Os ratos *knock-out* OT apresentam um reduzido reconhecimento social e a administração central de OT na amígdala restaura a cognição

anomalias na amígdala de indivíduos autistas, apesar de estes resultados não permitirem nenhuma conclusão no que diz

respeito a um aumento ou diminuição do volume da amígdala no autismo [55-61]. A densidade celular foi descrita como anormal [55].

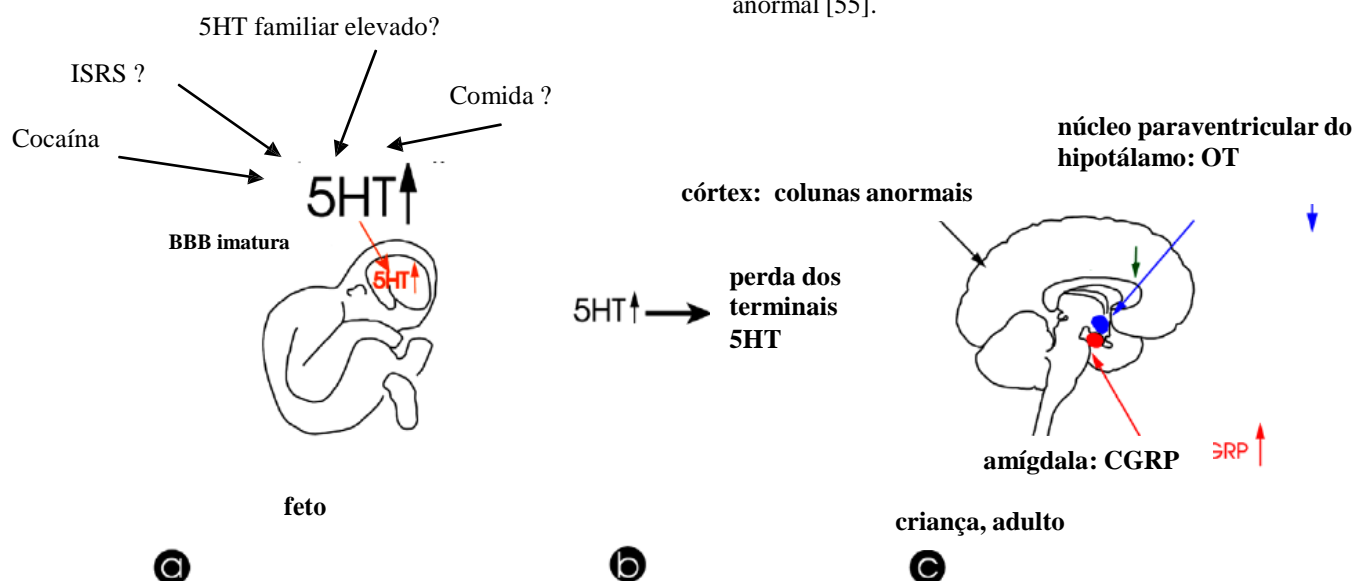


Fig. 1. Modelo de desenvolvimento de hiperserotonemia do autismo [6]; Imagem A: durante a gestação, a barreira hematoencefálica é ainda permeável ao 5HT. O aumento de 5HT no sangue materno pode ser causado por vários factores: cocaína [25]; nível elevado de HT constitutivo [12]; ingestão de 5HT por via alimentar; ingestão de ISRS [32]. O aumento de 5HT no plasma materno resulta num aumento de 5HT no cérebro do feto. Imagem B: O aumento de 5HT no cérebro do feto provoca uma perda de terminais 5HT por acção de um mecanismo de *feedback* negativo. Imagem C: Como consequência, no cérebro desenvolvido, pode observar-se arquitectura anormal da coluna cortical, decréscimo da produção de ocitocina pelo hipotálamo e aumento da produção do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) na amígdala.

social [44]. Os roedores com OT anormal foram propostos como potenciais modelos animais para o autismo [45-47].

No modelo DHS, a perda das células que contêm OT no hipotálamo, assim com a perda de projecções de OT para a amígdala, encontram-se associadas a um comportamento social anormal [6].

Nos seres humanos, a OT regula as interações sociais, a cognição social, o comportamento social e o medo. [5,48-51]. Em particular, em sujeitos do grupo de controlo saudáveis, a OT aumenta o olhar dirigido para a região ocular do rosto [52] e atenua a resposta da amígdala às emoções faciais independentemente da sua valência [53].

A administração intranasal de OT melhora, em particular, a memória de reconhecimento facial, mas não os estímulos não-sociais em seres humanos saudáveis [54]. Estudos realizados em crianças com DEA demonstraram uma diminuição da OT plasmática [19,20].

Efeitos da hiperserotonina na amígdala

A amígdala desempenha um papel importante na percepção da emoção e vários estudos de neuropatologia, de lesões e de neuroimagem comprovaram que desempenha um papel nos défices de cognição social no autismo. A alteração das conexões entre a amígdala e outras componentes da rede de processamento emocional podem conduzir a uma resposta emocional aberrante. Vários estudos anatómicos encontraram

Por outro lado, um conjunto de estudos funcionais descreveu uma activação anómala da amígdala (e.g. [62,63] e alguns sugeriram que a amígdala poderá desempenhar um papel crucial no autismo [64].

As projecções do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) para a amígdala estão relacionadas com a resposta condicionada a estímulos acústicos e somatosensoriais e têm influência no condicionamento do medo [65] e um aumento no CGRP aumenta a resposta ao medo (Fig.1).

Significado

O aumento drástico da prevalência do autismo pode não ser exclusivamente devido a uma maior sensibilização e a uma definição mais lata, mas também a alguns factores ambientais. Entre estes factores, um nível elevado de serotonina durante a gravidez pode ter uma influência adversa no desenvolvimento cerebral. O aumento da serotonina pode ser provocado pela ingestão de medicamentos que elevem os seus níveis e pelo consumo de alimentos ricos em serotonina. Se as hipóteses vierem a ser confirmadas, os dados terão consequências não só para o nosso entendimento da patofisiologia do autismo, mas também para o desenvolvimento de acções preventivas destinadas a limitar a ingestão de serotonina durante a gravidez. Além disso, se estudos suplementares vierem a demonstrar de modo consistente uma produção disfuncional

de ocitocina no cérebro de indivíduos com DEA, poderão abrir caminho a novas abordagens terapêuticas baseadas na administração da ocitocina.

Declaração de conflito de interesses

Não declarados.

Agradecimentos

Este trabalho foi suportado pela Fundo Nacional Suíço Bolsa PP00B-110741 para a NH.

Bibliografia

- [1] USCfDCa P. Prevalence of autism spectrum disorders: autism and developmental disabilities monitoring network. Surveillance Summaries, MMWR 2007;56:1–40.
- [2] Kogan MD, Blumberg SJ, Schieve LA, Boyle CA, Perrin JM, Ghandour RM, et al. Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. Pediatrics 2009.
- [3] Rutter M. Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. Acta Paediatr 2005;94:2–15.
- [4] Rutter M. Aetiology of autism: findings and questions. J Intellect Disabil Res 2005;49:231–8.
- [5] Heinrichs M, von Dawans B, Domes G. Oxytocin, vasopressin and human social behavior. Front Neuroendocrinol 2009.
- [6] Whitaker-Azmitia PM. Behavioral and cellular consequences of increasing serotonergic activity during brain development: a role in autism? Int J Dev Neurosci 2005;23:75–83.
- [7] Cook Jr EH, Arora RC, Anderson GM, Berry-Kravis EM, Yan SY, Yeoh HC, et al. Platelet serotonin studies in hyperserotonemic relatives of children with autistic disorder. Life Sci 1993;52:2005–15.
- [8] Anderson GM, Horne WC, Chatterjee D, Cohen DJ. The hyperserotonemia of autism. Ann NY Acad Sci 1990;600:331–40. discussion 341–332.
- [9] McBride PA, Anderson GM, Hertzog ME, Snow ME, Thompson SM, Khait VD, et al. Effects of diagnosis, race, and puberty on platelet serotonin levels in autism and mental retardation. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998;37:767–76.
- [10] Singh VK, Singh EA, Warren RP. Hyperserotoninemia and serotonin receptor antibodies in children with autism but not mental retardation. Biol Psychiatry 1997;41:753–5.
- [11] Schain RJ, Freedman DX. Studies on 5-hydroxyindole metabolism in autistic and other mentally retarded children. J Pediatr 1961;58:315–20.
- [12] Cross S, Kim SJ, Weiss LA, Delahanty RJ, Sutcliffe JS, Leventhal BL, et al. Molecular genetics of the platelet serotonin system in first-degree relatives of patients with autism. Neuropsychopharmacology 2008;33:353–60.
- [13] Abramson RK, Wright HH, Carpenter R, Brennan W, Lumpuy O, Cole E, et al. Elevated blood serotonin in autistic probands and their first-degree relatives. J Autism Dev Disord 1989;19:397–407.
- [14] Cook Jr EH, Leventhal BL, Heller W, Metz J, Wainwright M, Freedman DX. Autistic children and their first-degree relatives: relationships between serotonin and norepinephrine levels and intelligence. J Neuropsychiatry ClinNeurosci 1990; 2:268–74.
- [15] Piven J, Tsai GC, Nehme E, Coyle JT, Chase GA, Folstein SE. Platelet serotonin: a possible marker for familial autism. J Autism Dev Disord 1991;21:51–9.
- [16] Veenstra-VanderWeele J, Cook Jr EH. Knockout mouse points to second form of tryptophan hydroxylase. Mol Interv 2003;3:72–5. 50.
- [17] Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Minicolumnar pathology in autism. Neurology 2002;58:428–32.
- [18] Nelson KB, Grether JK, Croen LA, Dambrosia JM, Dickens BF, Jelliffe LL, et al. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. Ann Neurol 2001;49:597–606.
- [19] Green L, Fein D, Modahl C, Feinstein C, Waterhouse L, Morris M. Oxytocin and autistic disorder: alterations in peptide forms. Biol Psychiatry 2001; 50: 609–13.
- [20] Modahl C, Green L, Fein D, Morris M, Waterhouse L, Feinstein C, et al. Plasma oxytocin levels in autistic children. Biol Psychiatry 1998;43:270–7.
- [21] McNamara IM, Borella AW, Bialowas LA, Whitaker-Azmitia PM. Further studies in the developmental hyperserotonemia model (DHS) of autism: social, behavioral and peptide changes. Brain Res 2008;1189:203–14.
- [22] Sundstrom E, Kolare S, Souverbie F, Samuelsson EB, Pschera H, Lunell NO, et al. Neurochemical differentiation of human bulbospinal monoaminergic neurons during the first trimester. Brain Res Dev Brain Res 1993;75:1–12.
- [23] Whitaker-Azmitia PM, Azmitia EC. Autoregulation of fetal serotonergic neuronal development: role of high affinity serotonin receptors. Neurosci Lett 1986;67:307–12.
- [24] Jorgensen H, Kjaer A, Knigge U, Moller M, Warberg J. Serotonin stimulates hypothalamic mRNA expression and local release of neurohypophysial peptides. J Neuroendocrinol 2003;15:564–71.
- [25] Davis E, Fennoy I, Laraque D, Kanem N, Brown G, Mitchell J. Autism and developmental abnormalities in children with perinatal cocaine exposure. J Natl Med Assoc 1992;84:315–9.
- [26] Mann JJ. The medical management of depression. The New England journal of medicine 2005;353:1819–34.
- [27] Reefhuis J, Rasmussen SA, Friedman JM. Selective serotonin-reuptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. New Engl J Med 2006;354:2188–90. author reply.
- [28] Alwan S, Friedman JM. Safety of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. CNS Drugs 2009;23:493–509.
- [29] Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. New Engl J Med 2007;356:2684–92.



- [30] Laine K, Heikkinen T, Ekblad U, Kero P. Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:720–6.
- [31] Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, Feldkamp M, Pinelli M, Sihm S, et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 1993;269:2246–8.
- [32] Borue X, Chen J, Condrón BG. Developmental effects of SSRIs: lessons learned from animal studies. *Int J Dev Neurosci* 2007;25:341–7.
- [33] M.H. America, Ranking America's mental health: an analysis of depression across the states. Washington; 2007.
- [34] Chugani DC, Muzik O, Behen M, Rothermel R, Janisse JJ, Lee J, et al. Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Ann Neurol* 1999;45:287–95.
- [35] Chugani DC, Muzik O, Rothermel R, Behen M, Chakraborty P, Mangner T, et al. Altered serotonin synthesis in the dentatohalamocortical pathway in autistic boys. *Ann Neurol* 1997;42:666–9.
- [36] Murphy DG, Daly E, Schmitz N, Toal F, Murphy K, Curran S, et al. Cortical serotonin 5-HT_{2A} receptor binding and social communication in adults with Asperger's syndrome: an in vivo SPECT study. *Am J Psychiatry* 2006;163:934–6.
- [37] West L, Brunssen SH, Waldrop J. Review of the evidence for treatment of children with autism with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Spec Pediatr Nurs* 2009;14:183–91.
- [38] McDougle CJ, Naylor ST, Goodman WK, Volkmar FR, Cohen DJ, Price LH. Acute tryptophan depletion in autistic disorder: a controlled case study. *Biol Psychiatry* 1993;33:547–50.
- [39] Williams JH, Perrett DI, Waiter GD, Pechey S. Differential effects of tryptophan depletion on emotion processing according to face direction. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2007;2:264–73.
- [52] Guastella AJ, Mitchell PB, Dadds MR. Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biol Psychiatry* 2008;63:3–5.
- [53] Domes G, Heinrichs M, Glascher J, Büchel C, Braus DF, Herpertz SC. Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biol Psychiatry* 2007;62:1187–90.
- [40] Narita N, Kato M, Tazoe M, Miyazaki K, Narita M, Okado N. Increased monoamine concentration in the brain and blood of fetal thalidomide- and valproic acid-exposed rat: putative animal models for autism. *Pediatr Res* 2002;52:576–9.
- [41] Miyazaki K, Narita N, Narita M. Maternal administration of thalidomide or valproic acid causes abnormal serotonergic neurons in the offspring: implication for pathogenesis of autism. *Int J Dev Neurosci* 2005;23:287–97.
- [42] Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function and regulation. *Physiol Rev* 2001;81:629–83.
- [43] Ferguson JN, Young LJ, Insel TR. The neuroendocrine basis of social recognition. *Front Neuroendocrinol* 2002;23:200–24.
- [44] Winslow JT, Insel TR. The social deficits of the oxytocin knockout mouse. *Neuropeptides* 2002;36:221–9.
- [45] Carter CS. Sex differences in oxytocin and vasopressin: implications for autism spectrum disorders. *Behav Brain Res* 2007;176:170–86.
- [46] Lim MM, Bielsky IF, Young LJ. Neuropeptides and the social brain: potential rodent models of autism. *Int J Dev Neurosci* 2005;23:235–43.
- [47] Hammock EA, Young LJ. Oxytocin, vasopressin and pair bonding: implications for autism. *Phil Trans Roy Soc London* 2006;361:2187–98.
- [48] Israel S, Lerer E, Shalev I, Uzefovsky F, Riebold M, Laiba E, et al. The oxytocin receptor (OXTR) contributes to prosocial fund allocations in the dictator game and the social value orientations task. *PLoS One* 2009;4:e5535.
- [49] Heinrichs M, Domes G. Neuropeptides and social behaviour: effects of oxytocin and vasopressin in humans. *Prog Brain Res* 2008;170:337–50.
- [50] Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz SC. Oxytocin improves “mind-reading” in humans. *Biol Psychiatry* 2007;61:731–3.
- [51] Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, et al. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci* 2005;25:11489–93.
- [54] Rimmele U, Hediger K, Heinrichs M, Klaver P. Oxytocin makes a face in memory familiar. *J Neurosci* 2009;29:38–42.
- [55] Bauman M, Kemper TL. Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology* 1985;35:866–74.
- [56] Abell F, Krams M, Ashburner J, Passingham R, Friston K, Frackowiak R, et al. *Neuroreport* 1999;10:1647–51.


- [57] Howard MA, Cowell PE, Boucher J, Broks P, Mayes A, Farrant A, et al. Convergent neuroanatomical and behavioural evidence of an amygdala hypothesis of autism. *Neuroreport* 2000;11:2931–5.
- [58] Aylward EH, Minshew NJ, Goldstein G, Honeycutt NA, Augustine AM, Yates KO, et al. MRI volumes of amygdala and hippocampus in non-mentally retarded autistic adolescents and adults. *Neurology* 1999;53:2145–50.
- [59] Pierce K, Muller RA, Ambrose J, Allen G, Courchesne E. Face processing occurs outside the fusiform 'face area' in autism: evidence from functional MRI. *Brain* 2001;124:2059–73.
- [60] Nacewicz BM, Dalton KM, Johnstone T, Long MT, McAuliff EM, Oakes TR, et al. Amygdala volume and nonverbal social impairment in adolescent and adult males with autism. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1417–28.
- [61] Schumann CM, Amaral DG. Stereological analysis of amygdala neuron number in autism. *J Neurosci* 2006;26:7674–9.
- [62] Baron-Cohen S, Ring HA, Wheelwright S, Bullmore ET, Brammer MJ, Simmons A, et al. Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *Eur J Neurosci* 1999;11:1891–8.
- [63] Adolphs R, Sears L, Piven J. Abnormal processing of social information from faces in autism. *J Cogn Neurosci* 2001;13:232–40.
- [64] Baron-Cohen S, Ring HA, Bullmore ET, Wheelwright S, Ashwin C, Williams SC. The amygdala theory of autism. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:355–64.
- [65] Kocorowski LH, Helmstetter FJ. Calcitonin gene-related peptide released within the amygdala is involved in Pavlovian auditory fear conditioning. *Neurobiol Learn Mem* 2001;75:149–63.

8.5. Glossário

GLOSSÁRIO DE TERMOS DO AUTISMO - (EN - PT)

Área: Autismo

<div><div></div><div>A</div></div>					
	TERMO LP	DEFINIÇÃO	CONTEXTO	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)
	Amygdala	The one of the four basal ganglia in each cerebral hemisphere that is part of the limbic system and consists of an almond-shaped mass of gray matter in the anterior extremity of the temporal lobe —called also amygdaloid nucleus.	The amygdala and hippocampal complex, two medial temporal lobe structures, are linked to two independent memory systems, each with unique characteristic functions. In emotional situations, these two systems interact in subtle but important ways. Specifically, the amygdala can modulate both the encoding and the storage of hippocampal-dependent memories.		
Fonte:		http://www.merriam-webster.com/dictionary/amygdala?show=0&t=1310981684	http://www ldc.upenn.edu/myl/llog/Brizendine/Phelps2004.pdf		
	Angelman syndrome	An important genetic syndrome characterized by severe motor and intellectual retardation, microcephaly (abnormally small head), ataxia, frequent jerky limb movements and flapping of the arms and hands, hypotonia (floppiness), hyperactivity, seizures, absence of speech, frequent smiling and outbursts of laughter, and an unusual facies (facial appearance) characterized by macrostomia (large mouth), a large jaw and open-mouthed expression, and a great propensity for protruding the tongue (tongue thrusting).	The younger the AS child, the more florid the EEG abnormalities are, with at least two of the above-mentioned EEG patterns [4,6,9]. The EEG abnormalities gradually change from (1) high voltage, slow burst activity (1 –3 Hz), mixed with 4– 6 Hz activity of high amplitude in the very young children (more evident in children under the age of 4 years) to (2) 4–6 Hz activity over the posterior regions, mixed with spikes and spike-wave activity in children up to puberty, to (3) a background rhythm which is too slow for age, sometimes mixed with focal or multifocal spikes, in the adult patients.	AS	
Fonte:		http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=24397	http://www.sheldonhickey.com/PDF/Laan%20and%20Vein.pdf		
	Antidepressant	Anything, and especially a drug, used to prevent or treat depression.	Depression is a devastating illness that affects 17% of the population at some point in life, resulting in major social and economic consequences (Kessler et al., 1994). Significant progress has been made in our ability to treat depression, but not all depressed patients respond to available antidepressants, and the therapeutic response requires several weeks or months of treatment (Duman et al., 2000; Wong and Licinio, 2001).		
Fonte:		http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=9675	http://www.jneurosci.org/content/22/8/3251.full.pdf		
	Asperger syndrome	An autistic disorder most notable for the often great discrepancy between the intellectual and social abilities of those who have it.	Her codification of the condition, which she called Asperger's syndrome (AS), blurred somewhat the differences between Kanner's and Asperger's descriptions, as she included a small number of girls and mildly mentally retarded children, as well as some children who had presented with some language delays in their first years of life.	A.S.	
Fonte:		http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=2399	http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/gl0063.pdf		
	Autism	A spectrum of neuropsychiatric disorders characterized by deficits in social interaction and communication, and unusual and repetitive behavior. Some, but not all, people with autism are non-verbal.	Autism, autistic spectrum, and pervasive developmental disorders encompass a wide continuum of associated cognitive and neurobehavioral disorders, including the core-defining features of impaired socialization, impaired verbal and nonverbal communication, and restricted and repetitive patterns of behavior.		
Fonte:		http://www.autism.net.au/	http://www.forockids.org/PDF%20Docs/AU2906_241reprint.pdf		
	Autism spectrum disorders	The Autism Spectrum Disorders are a group of disorders with common deficits in three key areas, communication, social interaction and imaginative thought and play.	All children on the autistic spectrum demonstrate the same core deficits, in (a) reciprocal social interactions and (b) verbal and nonverbal communication, with (c) restricted and repetitive behaviors or interests (APA, 1994).	ASD	Pervasive developmental disorders
Fonte:		http://biportal.bioontology.org/ontologies/14391?p=terms&conceptid=sao1470140754	http://www.pnas.org/content/104/45/17831.full		



TERMO LC	OCORRÊNCIA EM TEXTOS PARALELOS	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)	OBS.	ILUSTRAÇÃO
Amígdala	Actualmente, extensa investigação realizada nesta área tem posto a descoberto diversas regiões cerebrais como potencialmente envolvidas na génese do autismo, incluindo, o sistema límbico, amígdala, áreas pré-frontais e cerebel.				
	http://www.medipedia.pt/home/home.php?module=artigoEnc&id=193				
Síndrome de Angelman	As síndromes de Angelman (AS) e Prader-Willi (PWS) constituem um modelo único para o estudo da impressão genómica 3,4,5 . As características fenotípicas da PWS incluem hipotonia infantil ligeira, atraso mental, hiperfagia com subsequente obesidade, hipogonadismo, estatura baixa, algum dismorfismo facial e, por vezes, alteração do comportamento.				
	www.spedm.org/Helpers/DownloadFile.asp?strPath=/DirEscrita/				
Antidepressivos	O consumo de antidepressivos em Portugal teve um aumento de 110%, nos últimos dez anos, segundo relatório do INFARMED. Actualmente é a forma preponderante no tratamento da depressão muito por desconhecimento dos seus efeitos e de alternativas a este tratamento,sendo que a maioria dos diagnósticos são feitos por médicos que não tem formação ao nível da psicologia e da psiquiatria e defendem que apenas os medicamentos tratam a depressão.Existem vários tipos de antidepressivos sendo os mais receitados os (ISRS) Inibidores Selectivos de Recaptção da Serotonina, onde se inclui o famoso Prozac, o Paxetil, o Zoloft e o Cipralex.				
	http://lidiacraveiro.com/textos/Antidepressivos.pdf				
Síndrome de Asperger	A Síndrome de Asperger é uma perturbação neurocomportamental definida como uma disfunção do desenvolvimento que se manifesta sobretudo na interacção social, na comunicação e no comportamento.	S.A.	Transtorno de Asperger ou Desordem de Asperger		
	http://saude.sapo.pt/saude-em-familia/crianca-bebe/artigos-gerais/sindrome-de-asperger.html				
Autismo	A aparição do autismo em tenra idade (de três meses a dois anos) é normalmente constatada quando se verifica que o bebé não reconhece, nem sorri para a mãe, sendo indiferente à solicitação dos adultos. Ele não procura comunicar com o olhar.				
	http://www.infopedia.pt/%7Aautismo				
Perturbações do espectro autista	As perturbações do espectro autista enquadram-se no grupo de perturbações mais severas com que os profissionais em saúde mental infantil lidam, dadas as suas repercussões no funcionamento da criança em áreas como as da socialização, comunicação e aprendizagem e a incerteza relativamente ao prognóstico	PEA; DEA.	Doenças do espectro autista		
	http://www.scielo.oces.mctes.pt/pdf/aps/v21n1/v21n1a05.pdf				
Axónios colaterais	Presentes em 65% das pessoas com mais de 70 anos de idade, as placas senis ou neuríticas são lesões que surgem no chamado neuropólio (espaço entre as células) devido à degeneração dos neuritos (axónios e dendrites). São constituídas por depósitos de células nervosas degeneradas.				
	http://vencergt.com/wp-content/uploads/2010/11/INIMIGOS-DO-C%C3%89REBRO.pdf				

	B				
	TERMO LP	DEFINIÇÃO	CONTEXTO	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)
	Blood brain barrier	A network of blood vessels with closely spaced cells that makes it difficult for potentially toxic substances (such as anticancer drugs) to penetrate the blood vessel walls and enter the brain.	Perhaps advances in the treatment of drug abuse will be next. This will be a very difficult task, since abused drugs, like almost all things that can make people feel good, are (unfortunately) remarkably soluble in fat, and they penetrate the BBB with extreme ease.	BBB	
Fonte:	Fonte:	http://ghr.nlm.nih.gov/glossary=bloodbrainbarrier	http://archives.drugabuse.gov/pdf/monographs/120.pdf		
	Brain stem	The part of the brain that is connected to the spinal cord.	The brainstem is also involved in arousal and consciousness. A significant proportion of patients in the ICU may develop coma, confusion, or delirium (7, 12–15). Predicting the occurrence of altered mental status in critically ill patients is a crucial issue, because acute brain dysfunction has been associated with increased mortality and morbidity (12, 13, 16). We wanted to establish if it is possible to make such predictions even with the confounding influence of sedation.		
	Fonte:	http://ghr.nlm.nih.gov/glossary=brainstem	http://xa.yimg.com/kq/groups/16749867/286891034/name/Brainstem.pdf		

	C				
	TERMO LP	DEFINIÇÃO	CONTEXTO	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)
	Calcitonin-gene related peptide	Calcitonin gene-related peptide (CGRP), a 37 amino acid neuropeptide, identified in multiple species, has widespread distribution and expression. CGRP acts through G protein-coupled receptors whose presence and changes in function modulate the peptide's effects in various tissues.	Therapeutic targeting of CGRP has always been a hindrance due to the presence of multi components of its receptor. Cell surface receptor for CGRP has been cloned recently and it is found to contain two components.	CGRP	
Fonte:		http://medind.nic.in/ibi/t04/i5/ibit04i5p277.pdf	http://medind.nic.in/ibi/t04/i5/ibit04i5p277.pdf		
	Candidate genes	Any gene thought likely to cause a disease. The gene may be a candidate because it is located in a particular chromosome region suspected of being involved in the disease or its protein product may suggest that it could be the disease gene in question.	The search for alcoholism susceptibility genes centers on two major techniques, linkage mapping and the candidate gene approach. Linkage mapping, also called positional cloning, is the process of systematically scanning the entire DNA contents (i.e., the genomes) of various members of families affected by the disorder using regularly spaced, highly variable (i.e., polymorphic) DNA segments whose exact position is known (i.e., genetic markers).		
Fonte:		http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=13571	http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh24-3/164-168.pdf		
	Cerebellum	The portion of the brain in the back of the head between the cerebrum and the brain stem. The cerebellum controls balance for walking and standing, and other complex motor functions.	The nomenclature of the lobules and fissures of the human cerebellum has confused many of its students. The classical nomenclature, introduced by Malacarne, Reil and Burdach in the 18th and early 19th century, is still the most commonly used for the human cerebellum. Other influential nomenclatures, rooted in the comparative anatomy of the mammalian cerebellum, were published by Bolk (1906) and Larsell (1952) (see also Larsell and Jansen (1972)).		
		http://ghr.nlm.nih.gov/glossary=cerebellum	http://www.neuro.iastate.edu/Uploads/VoogdJChemNeuroanat2003.pdf		
	Chromosome	A structure within the cell that bears the genetic material as a threadlike linear strand of DNA bonded to various proteins in the nucleus of eukaryotic cells, or as a circular strand of DNA (or RNA in some viruses) in the cytoplasm of prokaryotes and in the mitochondrion and chloroplast of certain eukaryotes.	One of the pathologic hallmarks of AD is the presence of microscopic aggregates, or plaques, of a small protein-like molecule called bamyloid peptide.These b-amyloid plaques also contain several other proteins, including one called apolipoprotein E (ApoE), whose gene (A P O E) is located on chromosome 19.		
		http://www.biology-online.org/dictionary/Chromosome	http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh24-3/164-168.pdf		
	Cytogenetic study	The branch of biology that deals with heredity and the cellular components, particularly chromosomes, associated with heredity.	Similar to what was reported by others [25], we found that inv(16) was associated with myelomonocytic differentiation in at least one case. Inv(16) was also identified in another case that was classified as IGS with multiple cytogenetic abnormalities. Furthermore, both cases involved the breast, in contrast to earlier reports of intestinal involvement by inv(16) positive MS with monocytic differentiation.		
Fonte:		http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Cytogenetic+analysis	http://www.diagnosticpathology.org/content/pdf/1746-1596-2-42.pdf		

TERMO LC	OCORRÊNCIA EM TEXTOS PARALELOS	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)	OBS.	ILUSTRAÇÃO
Barreira hematoencefálica	A diminuição dos receptores beta seria mais um factor que poderia contribuir para o aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica.	BHE			
	http://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/10157				
Tronco cerebral	Assim, esta patologia poderia ser atribuída quer a uma disfunção dos dois hemisférios, quer a uma disfunção do corpo caloso ou do tronco cerebral (Trewarthen,1996 in Marques, 1998).		Tronco encefálico		
	http://psicologiapsi.wordpress.com/autismo/				

TERMO LC	OCORRÊNCIA EM TEXTOS PARALELOS	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)	OBS.	ILUSTRAÇÃO
Peptídeo relacionado com o gene da calcitonina	Outros peptídeos com ela aparentados em termos de estrutura química- calcitonina, adrenomedulina, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) cmpetem para os mesmo receptores e exercem efeitos análogos sobre a evacuação gástrica, saciedade e equilíbrio ponderal.	CGRP			
	http://fisiologia.med.up.pt/Textos_Apoio/endocrino/TecAdiposo%20final.pdf				
Genes candidatos	A técnica do gene candidato é a mais utilizada na procura de loci para a hipertensão arterial. Esta estratégia baseia-se no princípio de que um determinado gene ou um grupo de genes envolvidos em funções celulares e fisiológicas específicas contribuem para a variação da pressão arterial.				
	https://estudogeral.sib.uc.pt/jspui/bitstream/10316/12866/1/Marcadores%20gen%C3%A9ticos%20da%20hipertens%C3%A3o%20arterial.pdf				
Cerebelo	Há também estudos post mortem em curso sobre as anomalias nas estruturas (cerebelo, hipocampus, amígdala) e funções cerebrais das pessoas com autismo.				
	http://es-infantadmaria.edu.pt/escola/eduesp/Infocedi25Autismo.pdf				
Cromossoma	Embora haja cromossomas de diferentes tamanhos, todos têm uma forma semelhante: um pequeno bastão com um estreitamento, o centrómetro, que o divide em dois braços normalmente de comprimento desigual, um mais curto e outro mais longo.				
	http://www.medipedia.pt/home/home.php?module=artigoEnc&id=804				
Estudo citogenético	Observaram-se 18 dos casos identificados, em 16 dos quais a indicação para a realização do estudo citogenético pré-natal foi a idade materna e em dois alterações ecográficas.				
	http://www.apdpn.org.pt/_scripts/comunicacoes/-1473645561.pdf				

D					
	TERMO LP	DEFINIÇÃO	CONTEXTO	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)
	Dendrites	A branching protoplasmic process of a neuron that receive and integrate signals coming from axons of other neurons, and convey the resulting signal to the body of the cell.	Applications of the theory and computational methods for modeling membrane potential, $v(x,t)$, in dendrites have provided many key insights into, and raised new possibilities for, their functional properties, including back-propagating (soma-generated) spikes, local computations in dendrites, spike generation in spines and shafts of dendrites, and bistable dynamics [4].		
Fonte:		http://ghr.nlm.nih.gov/glossary=dendrite	http://mathaware.org/mam/07/dendrites.pdf		
	DNA	Any of various nucleic acids that are usually the molecular basis of heredity, are constructed of a double helix held together by hydrogen bonds between purine and pyrimidine bases which project inward from two chains containing alternate links of deoxyribose and phosphate, and that in eukaryotes are localized chiefly in cell nuclei.	Last year, Hu compared the expression of some 40,000 bits of DNA in blood cell lines from three subgroups of people with autism — those who have severe language deficits, mild autism or savant skills — and healthy controls. She reported that compared with controls, 4,160 DNA fragments are expressed differently in the language deficit group, 502 in the mild autism group and 127 in the savant group.	DNA	
Fonte:		http://www.merriam-webster.com/dictionary/dna	http://www.gwumc.edu/biochem/news_vhu_dna_tag.pdf		
	Duane syndrome	A congenital eye movement disorder in which there is miswiring of the eye muscles, causing some eye muscles to contract when they should not and other eye muscles not to contract when they should.	Duane syndrome (DS) is a rare, congenital (present from birth) eye movement disorder. Most patients are diagnosed by the age of 10 years and DS is more common in girls (60 percent of the cases) than boys (40 percent of the cases).	DS	Duane's Retraction Syndrome (or DR syndrome), Eye Retraction Syndrome, Retraction Syndrome, Congenital retraction syndrome and Stilling-Turk-Duane Syndrome.
Fonte:		http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=26318	http://www.genome.gov/11508984		

E					
	TERMO LP	DEFINIÇÃO	CONTEXTO	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)
	Epilepsy	Any of various disorders marked by abnormal electrical discharges in the brain and typically manifested by sudden brief episodes of altered or diminished consciousness, involuntary movements, or convulsions	People with absence epilepsy have repeated absence seizures that cause momentary lapses of consciousness. These seizures almost always begin in childhood or adolescence, and they tend to run in families, suggesting that they may be at least partially due to a defective gene or genes.		
		http://www.merriam-webster.com/dictionary/epilepsy	http://www.medicinenet.com/seizure/page5.htm#toch		
	Etiology	The study of the causes. For example, of a disorder. The word "etiology" is mainly used in medicine, where it is the science that deals with the causes or origin of disease, the factors which produce or predispose toward a certain disease.	Further supporting a genetic etiology in autism are the results of twin studies, which have documented a dramatically higher concordance rate in MZ twins than in DZ twins (Folstein and Rutter 1977). Summarizing the largest and most systematic of these studies (Steffenburg et al. 1989; Bailey et al. 1995), we can derive MZ-twin and DZ-twin probandwise concordances of 81% (47/ 58) and 0%, respectively, for autism.		
		http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=3334	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1377948/pdf/10417292.pdf		

F					
	TERMO LP	DEFINIÇÃO	CONTEXTO	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)
	Fraternal Twins	A twin who has shared a common uterine environment with its sibling. Fraternal twins are due to the fertilization of two different ova by different sperm.	Where one twin of a non-identical twin pair (dizygotic twins; fraternal twins) develops schizophrenia, there is only about a 15% chance or 15 chances in 100 that the other twin will also develop the condition.		Dizygotic twins
		http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=3518	http://www.genetics.edu.au/pdf/factsheets/fs58.pdf		
	Frontal cortex	The cortex of the frontal lobe of the cerebral hemisphere.	Dorsal frontal cortex showed left-lateralized activation during word encoding, bilateral activation during object encoding, and right-lateralized activation during faceencoding. The greater activation of left dorsal frontal cortex for the encoding of words is consistent with results from several neuroimaging studies that report left dorsal frontal activations during tasks that promote encoding of verbal materials (Kapur et al., 1994; Demb et al., 1995; Kapur et al., 1996; Dolan et al., 1997; Buckner and Koutstaal, 1998).		
		http://dictionary.reference.com/browse/frontal+cortex?o=100074	http://www.nil.wustl.edu/labs/petersen.oid/publications/Neuron20_927-936.pdf		

TERMO LC	OCORRÊNCIA EM TEXTOS PARALELOS	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)	OBS.	ILUSTRAÇÃO
Dendritos	Os neurónios estão interligados em circuitos em que existe o equivalente aos fios eléctricos condutores (as fibras axónicas dos neurónios) e aos conectores (as sinapses, pontos de ligação dos axónios com os dendritos de outros neurónios).				
	http://recil.grupulusofona.pt/jspui/bitstream/10437/1331/1/Tese2c.pdf				
ADN	É preciso referir que todos os tipos de células, desde a que constitui uma bactéria até às pertencentes ao organismo humano, são constituídos por dois tipos de ácido nucleico: o ADN (ácido desoxirribonucleico), onde a informação genética é armazenada, e o ARN (ácido ribonucleico), com diferentes variedades, que a partir das ordens proporcionadas pela anterior controla a síntese de proteínas.				
	http://www.medipedia.pt/home/home.php?module=artigoEnc&id=566				
Síndrome de Duane	O síndrome de Duane é uma forma congénita de estrabismo, caracterizada pela limitação horizontal do movimento ocular, retracção do globo com diminuição da fenda palpebral quando a adução é tentada. Esta patologia é o resultado da inervação paradoxal músculo recto lateral. O síndrome é classificado em três tipos, com base na presença de alterações na adução, abdução ou ambas.		Síndrome de retracção ocular; Síndrome de Stilling-Turk-Duane		
	http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PT&data_id=1039&doen%E7a=S-ndrome-de-				

TERMO LC	OCORRÊNCIAS EM TEXTOS PARALELOS	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)	OBS.	ILUSTRAÇÃO
Epilepsia	A epilepsia é uma perturbação caracterizada pela tendência a sofrer convulsões recidivantes. Em algum momento, 2 % da população adulta tem uma convulsão. Um terço desse grupo tem convulsões recorrentes (epilepsia). Em cerca de 25 % dos adultos com epilepsia é possível conhecer a causa quando se realizam exames como um electroencefalograma (EEG), que revela uma actividade eléctrica anormal, ou uma ressonância magnética (RM), que pode revelar cicatrizes em pequenas áreas do cérebro.				
	http://www.manualmerck.net/?id=99&cn=912				
Etiologia	Diatkine (1985) sublinha que a ausência de linha demarcadora entre as formas graves de psicopatia e as desordens banais de comportamento, mostra que as perturbações mais graves podem ser impedidas pela tomada de medidas preventivas relativamente simples. Assim, a compreensão da etiologia destas perturbações, a definição e conceptualização das técnicas de tratamento (e sua aplicação) e a prossecução de linhas de investigação que permitam o aprofundamento deste distúrbio, tornam-se urgentes para a implementação de linhas preventivas da delinquência, criminalidade e dos comportamentos de risco na idade adulta.				
	http://www.scielo.oces.mctes.pt/pdf/aps/v19n2/v19n2a09.pdf				

TERMO LC	OCORRÊNCIAS EM TEXTOS PARALELOS	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)	OBS.	ILUSTRAÇÃO
Gémeos dizigóticos	Esta situação proporciona uma gravidez biovular, originando o desenvolvimento de dois gémeos dizigóticos ou bivitelinos, igualmente denominados gémeos fraternos.		Gémeos bivitelinos; gémeos biovulares; gémeos falsos+A1		
	http://www.medipedia.pt/home/home.php?module=artigoEnc&id=741				
Córtex frontal	No seu livro, Elkhonon Goldberg cita como argumento o uso por cirurgiões portugueses e americanos da técnica proposta por Egas Moniz, por meio da qual os lobos frontais são desconectados do cérebro restante. Desta forma era criada artificialmente uma forma de tirar à pessoa as funções do agora chamado "cérebro executivo". O estudo do comportamento destas pessoas revela, pela negativa, as funções desta zona do córtex frontal. Os doentes operados de leucotomia pré-frontal deixavam de ter comportamentos agressivos ou anti-sociais.		Córtex préfrontal ou córtex fronto-orbitário		
	http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/utentes/saude_publica/o_cerebro_que_co_manda_as_accoes_humanas/imprimir				

G					
TERMO LP	DEFINIÇÃO	CONTEXTO	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)	
Galactosemia	A metabolic disorder that is inherited as an autosomal recessive trait and in which galactose accumulates in the blood due to deficiency of an enzyme catalyzing its conversion to glucose	Researchers have identified several types of galactosemia. These conditions are each caused by mutations in a particular gene, and affect different enzymes involved in breaking down galactose. Classic galactosemia, also known as type I, is the most common and most severe form of the condition. Galactosemia type II (also called galactokinase deficiency) and type III (also called galactose epimerase deficiency) cause different patterns of signs and symptoms.			
	http://www.merriam-webster.com/dictionary/galactosemia	http://ghr.nlm.nih.gov/condition=galactosemia			
Gamma-aminobutyric acid	An amino acid C4H9NO2 that is a neurotransmitter which induces inhibition of postsynaptic neurons	Gamma-aminobutyric acid (GABA), the primary inhibitory neurotransmitter in the adult brain, has been implicated in autism etiology. Ma et al. (2005) screened 14 known autosomal GABA receptor subunit genes for single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in 470 white families with autism.	GABA		
	http://www.merriam-webster.com/dictionary/gamma-aminobutyric%20acid	http://omim.org/entry/137141			
Gene	A specific sequence of nucleotides in DNA or RNA that is located usually on a chromosome and that is the functional unit of inheritance controlling the transmission and expression of one or more traits by specifying the structure of a particular polypeptide and especially a protein or controlling the function of other genetic material	Indeed, to correctly infer the regulation of a single gene, we need to observe the expression of that gene under many different combinations of expression levels of its regulatory inputs.			
	http://www.merriam-webster.com/dictionary/gene	http://psb.stanford.edu/psb99/genetutorial.pdf			
Gene mutation	A gene mutation is a permanent change in the DNA sequence that makes up a gene. Mutations range in size from a single DNA building block (DNA base) to a large segment of a chromosome.	The relative hypotrophy of the type II fibres resembles that seen in limb muscle in inclusion body myopathy-3 (IBM3)—a rare disease for which the only proven molecular aetiology is a myosin gene mutation (MYH2).			
	http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/mutationsanddisorders/	http://sapientfridge.org/chromosome_count/science_papers/			
Genetic association	The occurrence together in a population, more often than can be readily explained by chance, of two or more traits of which at least one is known to be genetic.	Genetic association analysis was performed for individuals with bipolar affective disorder and unaffected subjects closely matched in age, sex, and ethnic background (N=103 in each group).			
	http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/genetic+association	http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/reprint/156/1/136			
Genome	One haploid set of chromosomes with the genes they contain; broadly : the genetic material of an organism	The fact that we have been able to cluster more than one hundred genes into a small number of temporal expression patterns suggests that the number of genetic control processes is much smaller than the number of regulated genes. Of course, the present sample of genes is quite small compared with the whole genome (estimated at 60,000 genes in the rat).			
	http://www.merriam-webster.com/dictionary/genome?show=0&t=1311759442	http://psb.stanford.edu/psb99/genetutorial.pdf			

H					
TERMO LP	DEFINIÇÃO	CONTEXTO	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)	
Hot spots	A site in genetic material (as DNA or a chromosome) having a high frequency of mutation or recombination	Genetic recombination occurs at hotspots in cells that form sperm and eggs.			
	http://www.merriam-webster.com/medical/hot%20spot	http://www.nih.gov/news/health/apr2011/niddk-05.htm			
Hydroxylase	Any of a group of enzymes that catalyze the formation of a hydroxyl group on a substrate by incorporation of one atom (monooxygenases) or two atoms (dioxygenases) of oxygen from O2.	The purpose of this study was to investigate the pattern of expression of proteins and mRNA transcripts involved in basal ganglia function, including 1) tyrosine hydroxylase (TH), which is the rate-limiting enzyme in dopamine biosynthesis, and 2) the dopamine transporter (DAT) responsible for dopamine uptake at the synapse.			
	http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/hydroxylase	http://www.usc.edu/projects/rehab/private/docs/advisors/jakowec/6_jakowec_tyrosine_hydroxylase.pdf			
Hyperserotonemia	Potentially life threatening drug reaction that causes the body to have too much serotonin, a chemical produced by nerve cells.	In addition, hyperserotonemia may promote autoimmunity through reduction of Th1-type cytokines.		Serotonin syndrome	
	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/007272.htm	http://www.jneuroinflammation.com/content/8/1/71			

TERMO LC	OCORRÊNCIA EM TEXTOS PARALELOS	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)	OBS.	ILUSTRAÇÃO
Galactosemia	Os métodos usados no diagnóstico da galactosemia clássica, incluem: i) pesquisa de substâncias redutoras na urina, que tem a desvantagem de a galactose poder desaparecer entre 8-12 h após ser eliminada da dieta; ii) teste de rastreio neonatal que detecta galactose total (Bosch. 2006); iii) teste de Beutler para actividade de gAlt (Fujimoto et al, 2000); determinação de galactitol ou galactose-1-fosfato por espectrometria de massa em tandem; iv) caracterização molecular para identificação de mutações no gene GALT (Vásquez, 2007).				
	https://bdigital.ufp.pt/dspace/bitstream/10284/929/3/24-34.pdf				
Ácido gama-aminobutírico	Entre os possíveis mecanismos de acção considerados, sabe-se que, os corpos cetónicos -hidroxibutirato, acetoacetato e o seu produto acetona poderão estar envolvidos. O aumento dos neurotransmissores como o ácido gama-aminobutírico (GABA) num estado de cetose é outro mecanismo de acção considerado já que o GABA, para além de importante inibidor do sistema nervoso central é também um potente anticonvulsivante.	GABA			
	http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/54596/1/126037_0910TCD10.pdf				
Gene	Esta variante, associada ao aumento de expressão e da função do transportador da serotonina, aponta para um "duplo choque" ou duas mudanças no mesmo gene.				
	www.vfbm.com/jmf/050-059/056/056-74.pdf				
Mutação no gene	Resultados: Desenvolveram CCR 48/58 (83%) doentes, com uma média de idades de 45 anos (25-74). Os restantes 10 doentes apresentaram outros tumores do espectro da SL (6 endométrio, 2 ovário, 1 urotélio e 1 estômago). Foram identificadas 22 famílias com mutações no gene MLH1, 17 no gene MSH2 e uma no gene MSH6.				
	http://www.scielo.oces.mctes.pt/pdf/ge/v13n2/v13n2a03.pdf				
Associação genética	Externamente ao locus HLA, a mais forte associação genética descrita até ao ano de 2006 é um polimorfismo do gene proteína tirosina fosfatase, não receptor tipo 22 (PTPN22-1858T). Como tal, a identificação de genes que contribuem para a patologia desta doença é importante para a compreensão dos mecanismos biológicos subjacentes.				
	https://estudogeral.sib.uc.pt/jspui/handle/10316/12098				
Genoma	A IM resulta da inactivação dos genes de reparação do ADN, que condiciona o aparecimento de erros em sequências repetitivas de nucleótidos dispersas pelo genoma.				
	http://www.scielo.oces.mctes.pt/pdf/ge/v13n2/v13n2a03.pdf				

TERMO LC	OCORRÊNCIA EM TEXTOS PARALELOS	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)	OBS.	ILUSTRAÇÃO
Hot spots	A mutação R122C escapa ao rastreios genéticos convencionais para pancreatite hereditária, que detectam apenas a variante mais comum, R122H13 , pelo que a sequenciação de hotspots no PRSS1 se revela como um método mais sensível para a detecção de mutações raras associadas a pancreatite hereditária, como demonstra este caso.				
	http://www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2009-22/3/313-317.pdf				
Hidroxilase	A enzima 21-hidroxilase (21-OH), pertencente ao grupo de enzimas do citocromo P450, é responsável pela conversão da progesterona em desoxicorticosterona e pela conversão de 17-hidroxiprogesterona em 11-desoxicortisol.				
	http://www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2011-24/1/099-110.pdf				
Síndrome da serotonina	Síndrome da serotonina: o MDMA é um dos muitos desencadeadores farmacológicos do síndrome da serotonina. Este caracteriza-se por confusão, diaforese, diarreia e instabilidade cardiovascular.		Síndrome serotoninérgica; síndrome induzida por serotonina; hiperserotonomia		
	http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0708/g11_ecstasy/08.html				

	Hypophysis	A small oval shaped endocrine gland situated at the base of the brain in the fossa (depression) of thesphenoid bone.	Ng and colleagues proved, using Northern Blot, the presence of secretin receptor transcripts in the brain of the rat, in the cerebellum, cortex, hippocampus, thalamus, hypothalamus, hypophysis, brain stem, and striatum. However secretin transcripts themselves were only found in the brain stem and cerebellum (Ng et al., 2002)		
		http://www.biology-online.org/dictionary/Hypophysis	http://www.cingulate.ibms.sinica.edu.tw/ftpshare/Protocol/Internet%20Resources/E%20books/GABA%20in%20autism/16.p		
	Hippocampus	A curved elongated ridge that extends over the floor of the descending horn of each lateral ventricle of the brain, that consists of gray matter covered on the ventricular surface with white matter, and that is involved in forming, storing, and processing memory	Borders of the amygdala, hippocampus, and cerebrum were defined, and their volumes were measured in male children (7.5–18.5 years of age) in four diagnostic groups: autism with mental retardation, autism without mental retardation, Asperger syndrome, and age-matched typically developing controls.		
		http://www.merriam-webster.com/dictionary/hippocampus	http://www.jneurosci.org/content/24/28/6392.full.pdf		
	Homeobox gene	A gene containing a short DNA sequence of about 180 base pairs referred to as a homeobox. Homeobox genes encode proteins that bind and regulate the expression of DNA in multicellular organisms.	Among the critical factors involved in craniofacial development are members of the Msx homeobox gene family. The vertebrate Msx genes were initially cloned from mice and identified as homologous to the Drosophila muscle segment homeobox gene (msh)[3, 4].	HOX	
		http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=3773	http://www.cell-research.com/currentissue/pdfs/Review.pdf		

	I				
	TERMO LP	DEFINIÇÃO	CONTEXTO	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)
	Identical Twins	Twins derived from the same fertilized ovum that at an early stage of development becomes separated into independently growing cell aggregations, giving rise to two individuals of the same sex, identical genetic makeup, and closely similar appearance.	We could say it is more difficult to discriminate identical twins than unrelated persons because of their genetic similarity. Although identical twins cannot be distinguished from each other using DNA, some of the biometric modalities, such as ngerprints, iris, and palmprints, can still be used to distinguish them.		monozygotic twins
		http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/identical+twins	http://www.cse.msu.edu/~paulinoa/Files/Sunetal_IdentTwins_SPIE10.pdf		
	Innervation	The nerve supply, usually to a specific part of the body. The innervation of the cornea is dense.	We have experimentally confirmed these observations and here extend the analyses to ask whether innervation plays a role in later myogenic events.		
		http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey	http://dev.biologists.org/content/119/2/533.full.pdf		

	M				
	TERMO LP	DEFINIÇÃO	CONTEXTO	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)
	Magnocellular neurosecretory cells	Magnocellular neurosecretory cells of the hypothalamic supraoptic and paraventricular nuclei secrete the hormones, oxytocin and vasopressin, into the systemic circulation from the posterior pituitary gland.	These combined characteristics have been shown to be specific to identified magnocellular neurosecretory neurons, but not to neighboring non-neuroendocrine cells, during intracellular recordings in vivo (Bourque and Renaud, 1991; Dyball et al., 1991).		
		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10711808	http://www.jneurosci.org/content/17/16/6048.full.pdf		

	N				
	TERMO LP	DEFINIÇÃO	CONTEXTO	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)
	Nonapeptide	An oligopeptide containing nine amino acyl residues (oxytocin)	Polymyxin B nonapeptide (PMBN), a cationic cyclic peptide derived by enzymatic processing from the naturally occurring peptide polymyxin B, is able to increase the permeability of the outer membrane of Gram-negative bacteria toward hydrophobic antibiotics probably by binding to the bacterial lipopolysaccharide (LPS)		
Fonte:		http://www.drugs.com/dict/nonapeptide.html	http://std.kku.ac.th/5170200338/Proposal%20thesis/StructureFunction%20Studies%20of%20Polymyxin%20B%20Nonapeptide.pdf		
	Neuroimaging	The use of x ray studies and magnetic resonance imaging (MRIs) to detect abnormalities or trace pathways of nerve activity in the central nervous system.	Neuroimaging plays two important roles: 1) diagnosis of brain injury in the newborn at risk so that appropriate medical management can be provided and 2) detection of those lesions associated with long-term neurodevelopmental disability.		
Fonte:		http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Neuroimaging	http://www.aan.com/professionals/practice/pdfs/neuroimaging.pdf		
	Neuropathology	Pathology of the nervous system	Autism (also known as "autistic disorder" and "classic autism") is a neurodevelopmental disorder in which social interaction, language, behavior and cognitive functions are impaired severely.		
Fonte:		http://www.merriam-webster.com/dictionary/neuropathology	http://jada.ada.org/content/137/11/1517.full		

	Hipófise	A hipófise controla, em grande parte, o funcionamento das outras glândulas endócrinas e é, por sua vez, controlada pelo hipotálamo, uma região do cérebro que se encontra por cima da hipófise. A hipófise consta de dois lobos, o anterior (adeno-hipófise) e o posterior (neuro-hipófise).			
		http://www.manualmerck.net/?id=170			
	Hipocampo	O dado mais importante dos mesmos é que quanto maior é a duração da depressão, maior é a perda de volume do hipocampo e maior é a perturbação da memória verbal 28,29. Esta perda hipocampal está correlacionada com a duração da depressão mas não com a idade dos doentes, o que pode sugerir que episódios de stress sucessivos possam provocar perdas de volume cumulativas naquela estrutura.			
		http://www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2006-19/1/009-020.pdf			
	Gene “Homeobox”	A sua génese permanece desconhecida. Estudos recentes sugerem que tal pode ocorrer em consequência da desregulação dos genes homeobox promovido por fenómenos de inflamação local 4 e não ser, necessariamente, resultado da deslocação epitelial durante o desenvolvimento fetal.			
		http://www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2010-23/6/1151-1154.pdf			

TERMO LC	OCORRÊNCIA EM TEXTOS PARALELOS	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)	OBS.	ILUSTRAÇÃO
Gêmeos idênticos	Em termos biológicos pode, então, depreender-se que é a partir da fertilização que se adquire a identidade genética, única para cada indivíduo (excepto nos gêmeos idênticos).		Gêmeos univitelinos; gêmeos monozióticos; gêmeos uniovulares; gêmeos verdadeiros		
	http://repositorio.chporto.pt/bitstream/10400.16/621/1/O%20Estatuto%20do%20Embr%C3%A3o.pdf				
Inervação	A estimulação nervosa dos adipócitos é feita por inervação simpática e parassimpática, através do neuro-peptídeo Y, noradrenalina e adrenalina, como mediadores específicos, que aumentam a lipólise (inervação simpática) e a sensibilidade à insulina (inervação parassimpática) dos adipócitos.				
	SPCNA_20110616104956_SPCNA_n1_2010_a_2.pdf				

TERMO LC	OCORRÊNCIA EM TEXTOS PARALELOS	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)	OBS.	ILUSTRAÇÃO
Células neurosecretoras	A partir destes núcleos, o sinal é transportado até ao núcleo hipotalâmico paraventricular (PVN) (MALPAUX et al., 1996b, WEHR, 1997, DUNCAN, 1998, BORJIGIN et al., 1999, BARTNESS et al., 2001, HOLLANDER, 2001, SCHWARTZ et al., 2001, WEHR, 2001 e MIKLÓS e KOVÁCS, 2002), cujas células neurosecretoras funcionam como tradutores celulares que integram sinais estimuladores e inibidores (MIKLÓS e KOVÁCS, 2002).				
	http://bibliotecadigital.ipb.pt/bitstream/10198/5802/1/Tese%20de%20Doutoramento%202004.pdf				

TERMO LC	OCORRÊNCIA EM TEXTOS PARALELOS	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)	OBS.	ILUSTRAÇÃO
Nanopeptídeo	Apenas uma restrita variedade das proteínas da matriz dos peroxissomas apresenta a sequência sinal PTS2 (Gietl, 1996), a qual se localiza próximo da extremidade amino, mas não na sua porção terminal, sendo constituída por um nonapeptídeo conservativo (R/K)(L/V/I)(X/S)(H/Q)(L/A) (Subramani, 1996a, 1996b).				
	repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/9891/.../3575_TM_01_C.pdf				
Neuroimagem	Os exames de neuroimagem têm sido particularmente úteis na detecção de uma lesão estrutural.				
	http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/49223/2/Avaliao%20Clinica%20e%20Imagiologica%20da%20Epilepsia%20FrmacoResist.pdf				
Neuropatologia	A doença de Alzheimer é um diagnóstico clínico e neuropatológico (neuropatologia é um ramo da medicina que trata das doenças do sistema nervoso), que só pode ser realizado definitivamente, quando um paciente que satisfaça os critérios revela, através de uma biópsia cerebral ou de um exame neuropatológico pós-mortem(exame realizado após o falecimento da pessoa em causa), alterações típicas da doença.				
	http://www.infopedia.pt/\$doenca-de-alzheimer				

	Neurotransmitter	A substance (as norepinephrine or acetylcholine) that transmits nerve impulses across a synapse	When a neurotransmitter molecule binds to a receptor that acts as a ligand-gated ion channel, a channel opens, allowing ions to flow across the membrane.		
		http://www.merriam-webster.com/dictionary/neurotransmitter?show=0&t=1316081810	http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh21-2/108.pdf		

O					
	TERMO LP	DEFINIÇÃO	CONTEXTO	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)
	Obsessive-compulsive disorder	A psychoneurotic disorder in which the patient is beset with obsessions or compulsions or both and suffers extreme anxiety or depression through failure to think the obsessive thoughts or perform the compelling acts.	Obsessive-compulsive disorder (OCD) seen in clinical practice is usually a chronic illness with a waxing and waning course. Treatment is indicated when OCD symptoms interfere with functioning or cause significant distress .	OCD	Obsessive-compulsive neurosis; obsessive-compulsive reaction
		http://www.bettermedicine.com/topic/anxiety/glossary	http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/PracticePDFs/OCDPPracticeGuidelineFinal05-04-07.pdf		
	Oxytocin	A pituitary octapeptide hormone C43H66N12O12S2 that stimulates especially the contraction of uterine muscle and the secretion of milk	The neuropeptide oxytocin (OXT) is currently attracting considerable attention as a result of the discovery of the amazing behavioural functions it regulates, especially in the context of social interactions.	OXT	
		http://www.merriam-webster.com/dictionary/oxytocin	http://www.ahealthymind.org/library/brain%20oxytocin.pdf		

P					
	TERMO LP	DEFINIÇÃO	CONTEXTO	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)
	Paraventricular nucleus	A discrete band of nerve cells in the anterior part of the hypothalamus that produce vasopressin and especially oxytocin and that innervate the neurohypophysis	Neurons expressing melanocortin-4 receptor (MC4R) in the paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVN) play a crucial role in energy homeostasis. The genetic and pharmacological disruption of MC4R increases energy intake and decreases thermogenesis .	PVN	
		http://www.merriam-webster.com/medical/paraventricular+nucleus?show=0&t=1316462857	http://www.pnas.org/content/108/1/355.full.pdf		
	Perikarya	The cell body of a neuron, containing the nucleus and organelles.	The relative amounts of alpha- tubul in, beta- tubul in and NF68 w i t h i n axotomized perikarya increased, respectively, to 191%, 146%, and 144% of that in control perikarya isolated from the contralateral side of the spinal cord.		
		http://www.thefreedictionary.com/perikarya	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2112238/pdf/jc961240.pdf		
	Positron-emission tomography	Tomography in which an in vivo, noninvasive, cross-sectional image of regional metabolism is obtained by a usually color-coded cathode-ray tube representation of the distribution of gamma radiation given off in the collision of electrons in cells with positrons emitted by radionuclides incorporated into metabolic substances	Positron emission tomography (PET) is a functional imaging approach used to study the metabolism and physiology of the brain. PET studies have found that both acute and chronic alcohol ingestion alter blood flow and metabolism in various brain regions, including the frontal lobes and cerebellum	PET	
		http://www.merriam-webster.com/medical/positron-emission%20tomography	http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh27-2/161-173.pdf		
	Pineal gland	A small body that arises from the roof of the third ventricle and is enclosed by the pia mater and that functions primarily as an endocrine gland that produces melatonin	Two biomineralization forms can be observed in the pineal gland. Concretions so called “brain sand”, a polycrystalline complex of few millimeters long, and microcrystals the length of which does not exceed 20 micrometers.		Pineal, pineal body, pineal organ
		http://www.merriam-webster.com/medical/pineal%20gland	http://fedgeno.com/documents/crystal-in-the-pineal-gland.pdf		
	Prader-willi syndrome	A genetic disorder characterized by short stature, mental retardation, hypotonia, abnormally small hands and feet, hypogonadism, and uncontrolled appetite leading to extreme obesity	Gns is associated with a negative genetic diagnosis. The intelligence quotient (IQ) of a population-based sample of people with Prader-Willi syndrome is normally distributed with a mean full scale IQ of 60.	PWS	
		http://www.merriam-webster.com/medical/prader-willi%20syndrome	http://www.ama-med.org.ar/obesidad/Prader_Lancet.pdf		

R					
	TERMO LP	DEFINIÇÃO	CONTEXTO	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)
	Rett syndrome	Aprogressive neurodevelopmental genetic disorder that affects females usually during infancy, that is characterized by cognitive and psychomotor deterioration, slowed head and brain growth, stereotyped hand movements, seizures, and mental retardation	Girls with Rett syndrome are born after a normal pregnancy and uneventful delivery and have apparently normal development throughout the first 6 months of life.		
		http://www.merriam-webster.com/medical/rett%20syndrome	http://www.bio.brandeis.edu/nbio146/readings/NeulZoghbi04.pdf		

Neurotransmissor	Aliás, estudos neuropsicológicos comprovam não só a significância da quantidade relativa de neurotransmissores circulantes, como também a importância da relação entre essas substâncias e os receptores nas células nervosas do Sistema Nervoso Central.				
	http://www.psicologia.pt/artigos/textos/TL0034.pdf				

TERMO LC	OCORRÊNCIA EM TEXTOS PARALELOS	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)	OBS.	ILUSTRAÇÃO
Transtorno obsessivo-compulsivo	Nos últimos anos, também a correlação entre consumo de tabaco e o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) vem despertando a atenção de alguns estudiosos.	TOC	Desordem obsessiva compulsiva; Peturbação obsessiva-compulsiva		
	http://www.scielo.oces.mctes.pt/pdf/psd/v3n2/v3n2a06.pdf				
Ocitocina	Apesar do processo fisiológico que determina o início do trabalho de parto não estar totalmente esclarecido, há evidência que a ocitocina é a principal hormona endógena com propriedades uterotônicas por exelência, embora a sua eficácia dependa do grau de maturação do colo uterino.				
	http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/53554/2/Induo%20do%20Trabalho%20de%20Parto%20%20Mtodos%20Farmacolgicos.pdf				

TERMO LC	OCORRÊNCIA EM TEXTOS PARALELOS	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)	OBS.	ILUSTRAÇÃO
Núcleo paraventricular	A estimulação do núcleo paraventricular do hipotálamo (NPH) é simpaticoe excitatória por efeito pressor mediado por via directa e indirecta (via da medula rostromedolateral) até à medula espinhal.	NHP			
	http://news.fm.ul.pt/Backoffice/UserFiles/File/News18/Projectos%20Investigacao%20%20Tiago%20Matos.pdf				
Pericaria	Deste modo, após o aumento prolongado da actividade neuronal simpática, surge um aumento, ao nível da pericaria neuronal, da quantidade de mRNA que codifica para a TH e DBH; a DDC não parece ser modulada por este processo .				
	http://www.ff.up.pt/toxicologia/artigos/relatorio/seminario.pdf				
Tomografia por emissão de positrões	Os modernos aparelhos de PET estão acoplados a não menos avançados aparelhos de TAC e a obtenção de imagens funcionais e morfológicas, que podem ser sobrepostas em tempo real e útil, permite alcançar informações até há pouco tempo impensáveis.	TAC: PET			
	http://www.apurologia.pt/acta/3-2007/pet-na-urol.pdf				
Glândula pineal	A glândula pineal surge como uma evaginação a partir do tecto do diencéfalo . É um dos constituintes do epítalamo, localizando-se na linha média, numa depressão entre os colículos superiores, sendo um dos limites posteriores do terceiro ventrículo		Epífise do encéfalo; epífise neural pineal		
	http://users.med.up.pt/med05016/trabalhos/pinealoma.pdf				
Síndrome de Prader-Willi	A síndrome de Prader-Willi (SPW), descrita pela primeira vez em 1956 por Prader et al, ocorre de forma esporádica com uma prevalência calculada de 1:25 000 nascimentos, sendo raros os casos familiares.	SPW			
	http://www.spp.pt/Userfiles/File/App/Artigos/20/20100521151254_CasoClinico_Bexiga_V_41(1).pdf				

TERMO LC	OCORRÊNCIA EM TEXTOS PARALELOS	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)	OBS.	ILUSTRAÇÃO
Síndrome de Rett	O síndrome de Rett é uma perturbação grave do neurodesenvolvimento que atinge predominantemente o sexo feminino.				
	http://www.spp.pt/Userfiles/File/App/Artigos/20/20100521152209_CasoClinico_Gata_L_41(1).pdf				

S				
TERMO LP	DEFINIÇÃO	CONTEXTO	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)
Selective serotonin reuptake inhibitor	Is one of the commonly prescribed drugs for treating depression. SSRIs affect the chemicals that nerves in the brain use to send messages to one another. These chemical messengers, called neurotransmitters, are released by one nerve and taken up by other nerves.	These selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) include fluoxetine (Prozac), sertraline (Zoloft), paroxetine (Paxil), fluvoxamine (Luvox), citalopram (Celexa), and, most recently, escitalopram (Lexapro).	SSRIs	
	http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=10864	http://www.breggin.com/31-49.pdf		
Serotonin	A phenolic amine neurotransmitter C10H12N2O that is a powerful vasoconstrictor and is found especially in the brain, blood serum, and gastric mucous membrane of mammals	The predominant effects of serotonin in the brain are inhibitory. It reduces pain by releasing a chemical similar to morphine into the spine at the site of pain entry, and reduces fear by boosting the action of "GABA," the most ubiquitous inhibitory substance in the brain.	5-HT	
	http://www.merriam-webster.com/medical/serotonin	http://www.nlada.org/DMS/Documents/1066920620.52/serot		
Supraoptic nucleus	A small nucleus of closely packed neurons that overlies the optic chiasma and is intimately connected with the neurohypophysis	The latter study suggested that PKC-mediated phosphorylation is a prerequisite for neurosteroid regulation showing that, in supraoptic nucleus (SON) neurons, the G-protein blocker GDP-S and the PKC antagonist bisindolylmaleimide both prevented an effect of subsequent 3 -OH-DHP treatment on the decay of IPSCs.	SON	
	http://www.merriam-webster.com/medical/supraoptic+nucleus?show=0&t=1316466280	http://www.jneurosci.org/content/23/3/788.full.pdf		
Serotonergic neurons	Liberating, activated by, or involving serotonin in the transmission of nerve impulses <a serotonergic neuron><serotonergic pathways>	The advantage of this technique is that only a limited number of cells are labeled very clearly, facilitating a detailed examination of their morphology,although we could not selectively drive expression into serotonergic neurons since we used the pan-neuronal promoter HuC (Park et al., 2000).		
	http://www.merriam-webster.com/dictionary/serotonergic	http://www.neurobiology.northwestern.edu/facultypages/mclean/paper/ontogeny_patterns.pdf		

T				
TERMO LP	DEFINIÇÃO	CONTEXTO	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)
Teratogenic effect	the combined consequences of consuming a harmful substance, such as alcohol, on a developing fetus; may manifest itself as growth deficiency and/or mental retardation; fetal alcohol syndrome is an example.	In summary, all the teratogenic agents have their different teratogenic effects at prenatal and postnatal stages. Many studies concerning the health of the unborn baby revealed that complications usually arise on the grounds that mothers knowingly or unknowingly take drugs which appear dangerous to the fetus.		
	http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/teratogenic+effect	http://www.crisanet.org/docs/conference_08/Papers/CAUSES_CONSEQUENCES_DRUG_USE/Nwoko_Teratogens.pdf		
Thalamus	the largest subdivision of the diencephalon that consists chiefly of an ovoid mass of nuclei in each lateral wall of the third ventricle and serves to relay impulses and especially sensory impulses to and from the cerebral cortex	Another widely used model of generalized activity, the feline generalized penicillin model, has provided at best ambivalent support for the involvement of the thalamus.		
	http://www.merriam-webster.com/medical/thalamus	http://www.jneurosci.org/content/19/18/RC27.full.pdf		
Thalidomide	a sedative, hypnotic, and antiemetic drug C13H10N2O4that was used chiefly in Europe during the late 1950s and early 1960s especially to treat morning sickness but was soon withdrawn after being shown to cause serious malformations (as missing or severely shortened arms and legs) in infants born to mothers using it during the first trimester of pregnancy and has now been reintroduced for use as a treatment for the cutaneous complications of leprosy and is being investigated for use as an immunomodulatory, anti-inflammatory, and antiangiogenic agent in the treatment of various diseases	Routine screening tests found thalidomide to be nontoxic in rodents, and therefore its potent teratogenicity in humans and higher mammals was not anticipated (Brent and Holmes, '88).		
	http://www.merriam-webster.com/medical/thalidomide	http://www.teratology.org/updates/60pg306.pdf		
tryptophan	a crystalline essential amino acid C11H12N2O2 that is widely distributed in proteins	L-tryptophan is an amino acid that is made from plant or animal sources. L-tryptophan is an amino acid that is made from plant or animal sources. L-tryptophan has been used in alternative medicine as an aid to treat sleep problems (insomnia), anxiety, depression, premenstrual syndrome, attention deficit disorder, and for smoking cessation and other conditions.	Trp	
	http://www.merriam-webster.com/medical/tryptophan	http://www.drugs.com/mtrn/l-tryptophan.html		

TERMO LC	OCORRÊNCIA EM TEXTOS PARALELOS	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)	OBS.	ILUSTRAÇÃO
Inibidores selectivos da recaptação da serotonina	As orientações actuais para o tratamento farmacológico da perturbação da ansiedade generalizada (PAG) recomendam como tratamento de primeira linha os inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRS) ou a pregabalina.	ISRS			
	http://www.scielo.oces.mctes.pt/pdf/rpcg/v27n2/v27n2a14.pdf				
Serotonina	Os ISRS podem melhorar múltiplos sintomas da doença de Alzheimer, incluindo a irritabilidade, inquietude, ansiedade, medos e episódios de confusão. Além da sua reconhecida tolerabilidade, o seu uso tem certo apoio teórico no papel que se atribui à serotonina na doença de Alzheimer.				
	http://www.psicologia.pt/artigos/textos/TL0032.PDF				
Núcleo Supra-Óptico	Um dos centros encefálicos mais importantes nesta sincronização é o núcleo supra-óptico, localizado no hipotálamo anterior, que recebe impulsos luminosos enviados pelo nervo óptico, sendo a luz um dos elementos que controla o funcionamento deste centro.				
	http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/54793/2/131082_0965TCD65.pdf				
Neurónios serotoninérgicos	Simultaneamente, Arango et al encontraram um aumento na densidade de neurónios serotoninérgicos no núcleo dorsal da rafe.				
	www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2008-21/1/089-098.pdf				

TERMO LC	OCORRÊNCIA EM TEXTOS PARALELOS	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)	OBS.	ILUSTRAÇÃO
Efeitos teratogénicos	A talidomida foi sintetizada nos anos 50 do século XX e utilizada inicialmente como sedativo. A constatação dos seus efeitos teratogénicos deram-lhe posteriormente uma reputação infame e levaram à sua retirada do mercado.				
	http://rihuc.huc.min-saude.pt/bitstream/10400.4/635/1/Inova%C3%A7%C3%B5es%20terap%C3%AAuticas%20no%20%C3%BApus%20eritematoso%20sist%C3%A9mico.pdf				
Tálamo	Os locais onde devemos procurar a perda de contornos da substância cinzenta são: a ínsula , os núcleos da base (núcleo lenticulado, cabeça do núcleo caudado, tálamo) e o córtex (Fig. 1).				
	http://www.spmi.pt/revista/vol09/sinaisavc.pdf				
Talidomida	A talidomida foi uma droga usada nos anos 60 do século passado, sob a forma de mistura racémica, para aliviar sintomas de enxaqueca.				
	http://www.spq.pt/boletim/docs/boletimSPQ_103_056_09.pdf				
Triptófano	De acordo com a designada hipótese da fadiga central de Newsholme e colaboradores [70, 71], a fadiga é o resultado do aumento da libertação cerebral de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), que tem como causa factores metabólicos que levam ao aumento da incorporação cerebral do seu precursor, o aminoácido essencial triptofano (TRP)	Trp			
	http://www.spq.pt/boletim/docs/boletimSPQ_103_056_09.pdf				

	tuberous sclerosis	a genetic disorder of the skin and nervous system that is characterized by the formation of small benign tumors in various organs (as the brain, kidney, eye, and heart), is accompanied by variable symptoms including seizures, developmental delay or mental retardation, and skin lesions (as hypopigmented macules of the trunk and limbs or telangiectatic facial papules), and is inherited as an autosomal dominant trait or results from spontaneous mutation	In screening mosaic flies for mutations, Xu and his colleagues discovered one mutant that exhibited an abnormal growth of eye cells that resembled the increase in cell size seen in patients with tuberous sclerosis complex.		
		http://www.merriam-webster.com/medical/tuberous%20sclerosis	http://www.hhmi.org/news/pdf/xu2.pdf		

Esclerose tuberosa	A LAM ocorre em duas formas: a esporádica (mais comum) e a associada ao complexo esclerose tuberosa (CET), doença autossômica dominante, caracterizada pelo crescimento de hamartomas cerebrais, renais, cutâneos, cardíacos e pulmonares, resultando de mutações da linha germinativa de ambos os genes TSC1 e TSC2 do cromossoma 9q34 e 16p13, respectivamente.		epiloia	Síndrome de Bourneville-Pringle; epiloia; facomatose de Bourneville	
	http://www.scielo.oces.mctes.pt/pdf/pne/v16n1/v16n1a14.pdf				

V					
	TERMO LP	DEFINIÇÃO	CONTEXTO	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)
	valproic acid	a valeric-acid derivative C8H16O2 used as an anticonvulsant often in the form of its sodium salt C8H15NaO2	Lithium and valproic acid (VPA) are two primary drugs used to treat bipolar mood disorder and have frequently been used in combination to treat bipolar patients resistant to monotherapy with either drug. Lithium, a glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) inhibitor, and VPA, a histone deacetylase (HDAC) inhibitor, have neuroprotective effects.		
		http://www.merriam-webster.com/medical/valproic%20acid	http://www.jneurosci.org/content/28/10/2576.full.pdf		
	vasopressin	a polypeptide hormone that is secreted together with oxytocin by the posterior lobe of the pituitary gland, is also obtained synthetically, and increases blood pressure and exerts an antidiuretic effect	Vasopressin stimulated the release of all of the major prostaglandins in CCT but had no effect on PST. PGE release into the incubation medium, as assessed by a radioreceptor assay, increased 108%, and a vasopressin analogue, 1-desamino-8-D-arginine vasopressin, had a quantitatively similar effect.	ADP	antidiuretic hormone, beta-hypophamine
		http://www.merriam-webster.com/medical/vasopressin	http://www.jci.org/articles/view/110718/pdf		

TERMO LC	OCORRÊNCIA EM TEXTOS PARALELOS	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)	OBS.	ILUSTRAÇÃO
Ácido valpróico	Alguns fármacos preenchem os requisitos de classe I (forte nível de evidência) em ambas as classificações de Trivedi e Badalov (citarabina, furosemida, mesalamina, pentamidina, sulfametoxazole, tetraciclina, ácido valpróico, azatioprina e 6-mercaptopurina).				
	http://www.spg.pt/ficheiro/conteudo/pdfs/JPG_2011_1_34_v18n1a07.pdf				
Vasopressina	Segundo Larry Young, da Universidade Emory , “todos os animais sentem prazer no sexo, mas a vasopressina permite associar esse prazer a características específicas de um parceiro – como o odor, associar esse prazer a características específicas de um parceiro – como o odor, no caso dos ratos”(o mesmo ocorre em fêmeas, só que por meio de outra molécula, a oxitocina).	HAD	Argipressina; hormona antidiurética		
	http://www.spq.pt/boletim/docs/boletimSPQ_100_047_28.pdf				

W					
	TERMO LP	DEFINIÇÃO	CONTEXTO	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)
	withdrawal syndrome	Withdrawal syndrome occurs in drug and alcohol addicted individuals who discontinue or reduce the use of their drug of choice. This process of eliminating drugs and alcohol from the body is known as detoxification. Anxiety, insomnia, nausea, perspiration, body aches, and tremors are just a few of the physical and psychological symptoms of drug and alcohol withdrawal that may occur during detoxification.	Management of the withdrawal syndrome has necessitated the use of high dosages of sedative-hypnotic and physical restraints to control the confusion, delirium, psychosis, and resultant agitation.		
		http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Withdrawal+Syndromes	http://www.erowid.org/chemicals/ghb/ghb_addiction2.pdf		

TERMO LC	OCORRÊNCIA EM TEXTOS PARALELOS	SIGLA(S)	SINÓNIMO(S)	OBS.	ILUSTRAÇÃO
Síndrome de abstinência	Outro aspecto que prejudicou a memória dos participantes com dependência severa na primeira aplicação do teste, foi a existência de resquícios mais intensos da síndrome de abstinência alcoólica, o que pode ter prejudicado a função cognitiva da memória (Arias, Santin, & Rubio, 2000; Langlais & Ciccía, 2000).				
	http://www.scielo.oces.mctes.pt/pdf/psd/v3n2/v3n2a08.pdf				

|

|

|

|

|

—

—

I

I

